TRATAT
DE
MEDICINĂ INTERNĂ

Sub redacția: prof. **RADU PĂUN**

BOLILE RINICHIULUI

Coordonator: prof. **RADU PĂUN**

EDITURA MEDICALĂ — BUCUREȘTI, 1987

COLECTIVUL DE AUTORI

Dr. *D. CAPȘA* — Medic primar Spitalul Clinic „Carol Davila“ București
Dr. doc. *I. I. COSTICĂ* — Profesor I.M.F. București
Dr. *ROXANA CRISTIAN* — Medic primar Institutul Național de Gerontologie și Geriatrie
Dr. *M. D. DATCU* — Medic primar Spitalul Clinic nr. 1 Iași
Dr. *D. DUMITRESCU* — Medic primar Spitalul Clinic „Carol Davila“ București
Dr. *ȘERBAN GEORGESCU* — Medic primar Spitalul Clinic „Fundeni“
Dr. *C. KLEIN* — Medic principal Spitalul Clinic „Carol Davila“ București
Dr. doc. *GEORGE LITARCZEK* — Profesor I.M.F. București
Dr. doc. *M. MANASIA* — Conferențiar I.M.F. Cluj-Napoca
Dr. *I. MATEI* — Șef de lucrări I.M.F. București
Dr. doc. *N. MĂNESCU* — Conferențiar I.M. Timișoara
Dr. *G. MIRCESCU* — Asistent I.M.F. București
Dr. doc. *C. I. NEGOIȚĂ* — Profesor I.M.F. Iași
Dr. *GRAZIELLA YVONNE NICOLAU* — Cercetător principal Institutul de Endocrinologie „C. I. Parhon“ București
Dr. *PAULINA NICULESCU* — Medic primar Spitalul Clinic nr. 1 Iași
Dr. *DIANA NISTORESCU* — Asistent I.M.F București
Dr. *ALICE NIȘANIAN* — Asistent I.M.F. București
Dr. *MIRELA PĂTRAȘCU* — Medic principal Spitalul C.F.R. Drobeta Turnu-Severin
Dr. *M. PENESCU* — Medic principal Spitalul Clinic „Carol Davila“ București
Dr. doc. *V. POMPILIAN* — Profesor I.M.F. București

Dr. doc. *E. PROCA* — Profesor I.M.F. București
Dr. doc. *S. PURICE* — Profesor I.M.F. București
Dr. *M. RĂUȚĂ* — Medic principal Spitalul Clinic „Carol Davila“ București
Dr. *MIOARA RIZESCU* — Asistent I.M.F. București
Dr. *I. ROMOȘAN* — Asistent I.M. Timișoara
Dr. doc. *G. RUSSU* — Medic primar Spitalul Clinic nr. 1. Iași
A. H. SAMIY — M.D., Profesor de Medicină Clinică Universitatea Cornell New York, Șeful Secției de Medicină New York Hospital, Cornell Medical Center
Dr. *I. TEMELIESCU* — Medic primar Spitalul Clinic „Panduri“
Dr. doc. *I. TEODORESCU EXARCU* — Profesor I.M.F. București
Dr. *DAN TULBURE* — Asistent I.M.F. București
Dr. doc. *N. URSEA* — Profesor I.M.F. București
Dr. *D. VLĂDUȚIU* — Asistent I.M.F. Cluj-Napoca
Dr. doc. *C. ZOSIN* — Profesor I.M. Timișoara

CUPRINS

Pag.

1. EMBRIOLOGIA ŞI ANATOMO-HISTOLOGIA RINICHIULUI (L. Ursea, C. Klein) 13

Embriologia rinichiului 13
Anatomia rinichiului 17
Structura rinichiului 22
  Structura renală generală 22
  Structura microscopică şi ultramicroscopică a parenchimului renal 26
    Nefronul 26
    Glomerulul 28
    Tubii renali 37
    Interstiţiul 45
  Vascularizaţia rinichiului 46
  Inervaţia rinichiului 52

2. FIZIOLOGIA RENALĂ (I. Teodorescu-Exarcu) 53

Formarea urinii 54
  Ultrafiltrarea glomerulară 55
  Reabsorbţia şi secreţia tubulară 60
    Reabsorbţia tubulară 61
    Secreţia tubulară 63
Rolul rinichiului în menţinerea homeostaziei volemice şi a osmolalităţii lichidelor organismului 75
  Reabsorbţia şi excreţia apei 77
  Reabsorbţia şi excreţia Na^+ şi Cl^- 85
    Reglarea excreţiei urinare de Na^+ 89
  Excreţia K^+ 93
    Reglarea secreţiei urinare de K^+ 95
Rolul rinichiului în menţinerea homeostaziei acido-bazice 96
  Sistemele tampon 97
  Secreţia de H^+ 99
  Regenerarea HCO_3^- 101
  Excreţia acidităţii titrabile 101
  Amoniogeneza 103
    Reglarea acidifierii urinii 104
    Implicaţiile modificărilor pH urinar 106
Rolul rinichiului în reglarea tensiunii arteriale 107
Rolul rinichiului în reglarea eritropoiezei 116
Rolul rinichiului în metabolismul fosfo-calcic 118

Pag.

3. ELEMENTE DE SEMIOLOGIE CLINICĂ ȘI DE LABORATOR (I. I. Costică, Mioara Rizescu) . . . 121

Examenul clinic al aparatului urinar . . . 122
  Examenul aparatului urinar superior . . . 123
  Examenul aparatului urinar inferior (distal) . . . 126
Durerea în afecțiunile reno-urinare . . . 130
Examenul micțiunii și al urinii . . . 133
Proteinuria . . . 142
Chiluria . . . 153
Hemoglobinuria . . . 153
Sedimentul urinar . . . 155
  Eliminarea de celule epiteliale . . . 156
  Leucocituria-piuria . . . 157
  Cilindruria . . . 158
  Hematuria . . . 159
  Cristaluria . . . 168
Examenul bacteriologic al urinii . . . 172
Explorarea funcțională renală . . . 175
  Examene sanguine curente . . . 175
  Ionograma plasmatică . . . 178
  Filtrarea glomerulară . . . 181
  Fluxul plasmatic renal (FPR) . . . 185
  Determinarea capacității maxime de transport tubular . . . 187
  Capacitatea rinichiului de eliminare a apei . . . 190
  Investigația metabolismului fosfo-calcic în bolile renale . . . 201
Ecografia renală . . . 203
Explorarea nucleară (radioizotopică) a rinichiului . . . 208
Investigația imunologică în bolile renale . . . 217
Explorarea endoscopică instrumentală a căilor urinare . . . 219
Puncția-biopsie renală . . . 220

4. EXPLORAREA RADIOLOGICĂ A APARARTULUI URINAR (I. Temeliescu, Șerban Georgescu) . . . 230

Examenul radiologic (I. Temeliescu) . . . 230
  Tehnici de examinare . . . 230
    Urografia . . . 230
    Alte tehnici . . . 232
  Anatomie. Variații anatomice. Anomalii . . . 233
    Anatomie . . . 233
    Variații anatomice . . . 235
    Anomalii . . . 235
  Semiologie radiologică generală . . . 239
  Litiaza renală . . . 248
    Litiaza calcică . . . 248
    Litiaza urică . . . 250
  Colica renală . . . 251
  Nefrocalcinoza . . . 253
  Insuficiența renală . . . 253
    Insuficiența renală acută . . . 253
    Insuficiența renală cronică . . . 254
  Hipertensiunea arterială de origine renală . . . 254
  Infecțiile urinare cu germeni banali . . . 254
    Pielonefritele . . . 254
    Pionefrita . . . 255
    Abcesul și flegmonul perinefretic . . . 256
    Necroza papilară . . . 256
  Nefropatiile tubulare și glomerulare . . . 257
  Tuberculoza urinară . . . 257
  Tumorile renale și bazinetale . . . 267

Pag.

- Tumorile renale 267
- Tumorile bazinetale 273

Indicațiile tomografiei computerizate în exploatarea aparatului urinar superior (Șerban Georgescu) 276

5. GLOMERULONEFRITELE (N. Ursea, V. Dumitrescu) 284

Semiologia clinică și paraclinică a nefropatiilor glomerulare 299
Nefropatiile glomerulare acute 302
- Glomerulonefritele difuze acute (GNDA) 303
  - Glomerulonefrita difuză acută poststreptococică (GNDAPS) 303
  - Glomerulonefritele difuze acute nestreptococice 303
- Glomerulonefritele focale și segmentare 329
- Glomerulonefrita difuză subacută (malignă) 332

Nefropatiile glomerulare cronice 337
- Nefropatiile glomerulare cronice primitive 337
  - Principalele categorii anatomo-clinice de nefropatii glomerulare cronice primitive 347
- Nefropatiile glomerulare cronice secundare (GNCS) 356

6. SINDROMUL NEFROTIC (Paulina Niculescu) 379

SN primare 381
SN secundare 394
Tratamentul SN 400

7. NEFROPATIILE HEMORAGICE EPIDEMICE (Paulina Niculescu) 409

8. NEFROPATIILE INTERSTIȚIALE (N. Ursea, M. Penescu, M. Răuță) 413

Nefrita interstițială (NI) prin uropatie obstructivă (prin obstacol urinar, de cauză urologică) 424
Nefropatiile interstițiale de cauză medicală 430
- Nefropatiile interstițiale infecțioase (pielonefritele) 431
  - Infecția urinară 431
  - Pielonefrita acută 446
  - Pielonefrita cu *Candida albicans* 455
  - Pielonefrita cronică 457
- Nefritele interstițiale toxic-medicamentoase 472
  - Nefrita interstițială prin abuz de analgetice 473
  - Alte nefropatii interstițiale toxico-medicamentoase 476
- Nefritele interstițiale de cauză metabolică 477
  - Cistinoza renală 497
- Nefritele interstițiale imunologice 497
  - Nefropatia interstițială din rinichiul transplantat 497
  - Nefrita interstițială din sindromul Sjögren 499

Nefritele interstițiale de cauză necunoscută 500
- Nefrita interstițială primitivă cronică 500
- Pielonefrita xanto-granulomatoasă 502
- Nefropatia endemică balcanică 503

9. NEFROPATII VASCULARE (C. I. Negoiță, M. D. Datcu) 511

Embolia și tromboza arterei renale (Infarctul renal) (M. D. Datcu) 511
Boala ateroembolică a arterelor renale (M. D. Datcu) 516
Hipertensiunea arterială reno-vasculară (C. I. Negoiță) 517
Nefroscleroza (C. I. Negoiță) 550
- Nefroscleroza arteriolară benignă 550

Pag.

Nefroscleroza malignă . . . 552
Tromboza venei renale (M. D. Datcu) . . . 557

10. NEFRITE CRONICE EREDITARE (V. Pompilian, Alice Nişanian) . . . 562

11. TUBULOPATII PRIVITE EREDITARE (V. Pompiliau, Diana Nistorescu) . . . 569

Cistinuria . . . 571
Hipercistinuria izolată . . . 576
Hiperaminoaciduria dibazică (intoleranţa la proteine cu lizinurie) . . . 576
Boala Hartnup (boala „H") . . . 576
Malabsorbţia de triptofan (sindromul scutecelor albastre) . . . 578
Malabsorbţia de metionină (boala urinilor cu miros de hamei) . . . 579
Iminoglicinuria familială . . . 579
Hiperglicinuria asociată cu alte boli . . . 581
Glicozuria de origine renală . . . 581
Malabsorbţia de glucoză şi galactoză . . . 583
Sindromul Fanconi . . . 584
Sindromul oculo-cerebro-renal (Lowe) . . . 587
Sindromul Bartter . . . 588
Hipofosfatemia ereditară . . . 591
Rahitismul pseudocarenţial familial hipocalcemic . . . 593
Hipercalciuria idiopatică . . . 594
Acidoza tubulară distală (ART-d) . . . 596
Acidoza tubulară proximală (ART-p) . . . 598
Diabetul insipid rezistent la pitresină . . . 599
Pseudohipoaldosteronismul . . . 601
Pseudohipoparatiroidismul . . . 602
  Pseudohipoparatiroidismul tip I (PHP tip I) . . . 602
  Pseudohipoparatiroidismul tip II (PHP tip II) . . . 603

12. NEFROPATII ÎN CURSUL SARCINII ŞI POST-PARTUM (C. Zosin) 606

Hipertensiunea arterială (HTA) gravidică . . . 607
Bolile renale în cursul gravidităţii . . . 615
Tratamentul HTA gravidice şi al bolilor renale din cursul gravidităţii 617

13. NEFROPATIA DIABETICĂ (N. Mănescu, I. Romoşan) . . . 622

Leziunile glomerulare . . . 623
  Glomeruloscleroza diabetică . . . 623
Leziunile tubulo-interstiţiale . . . 633
  Pielonefrita diabetică . . . 633
  Necroza papilară renală (Papilita necrotizantă acută) . . . 634
  Leziunea Armanni-Ebstein . . . 635
Leziunile vasculare . . . 635
  Arterioscleroza renală . . . 635
  Arterioloscleroza renală . . . 636

14. AMILOIDOZA RENALĂ (N. Mănescu, I. Romoşan) . . . 638

15. NEFROPATIA ÎN BOLILE DE COLAGEN (I. Purice, I. Matei, Mirela Pătraşcu) . . . 650

16. RINICHIUL ÎN CADRUL SUFERINŢEI ALTOR ORGANE SAU SISTEME (M. Manasia) . . . 664
Rinichiul în insuficienţa cardiacă . . . 664

Pag.

Suferinţa renală în septicemii (în colaborare cu D. Vlăduţiu) 668
Rinichiul în boli hepato-biliare 670
  Modificări renale în ciroza hepatică 670
    Alterări funcţionale renale 670
    Sindromul hepato-renal 671
    Glomeruloscleroza cirotică 673
  Modificări renale în hepatita cronică 673
  Modificări renale în hepatită acută virală 674
  Suferinţa renală din hepatită fulminantă 674
  Acidoza tubulară renală în bolile hepatice 675
  Suferinţa renală în icterele obstructive 675
Rinichiul în hemopatii 676
Suferinţa renală în afecţiunile neoplazice (în colaborare cu D. Vlăduţiu) 678
Rinichiul în intoxicaţiile cronice profesionale (în colaborare cu D. Vlăduţiu) 681
  Intoxicaţia cronică cu plumb 682
  Intoxicaţia cronică cu mercur 684
  Intoxicaţia cu cadmiu 685
Corelaţii reno-pulmonare 686

17. RINICHIUL ÎN UNELE BOLI MAI RARE (G. Russu) 691

Rinichiul în boala Fabry 691
Rinichiul în boala periodică 694
Rinichiul în macroglobulinemia Waldenström 697
Neurofibromatoza reno-vasculară 698

18. NEFROPATII PRIN HIPERURICEMIE (I. Matei) 701

19. NEFROPATII PRIN HIPERCALCEMIE (I. Matei) 707

20. NEFROPATII PRIN HIPOPOTASEMIE (I. Matei) 714

21. LITIAZA RENALĂ (E. Proca)) 719

22. TUBERCULOZA RENALĂ (E. Proca) 749

23. TUMORILE PARENCHIMULUI RENAL (E. Proca) 763
Tumorile benigne 763
Tumorile maligne 763
  Nefroepiteliomul 763
  Tumorile renale maligne la copil 774

24. MALFORMAŢII RENALE (V. Pompilian, Diana Nistorescu) 783

Agenezia renală bilaterală 784
Agenezia renală unilaterală 784
Hipoplazia renală simplă 785
Hipoplazia oligonefronică (oligomeganefronia) 786
Hipoplazia segmentară (rinichiul Ask-Upmark) 788
Displazia renală 790
Boala polichistică renală 792
Nefronoftizia juvenilă — boala chistică medulară 797
Unele afecţiuni ereditare complexe în care sînt prezente şi chisturi renale 799
Anomalii de formă şi poziţie 800

Pag.

25. INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ (George Litarczek, Dan Tulbure) 802

26. INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ (C. Zosin) 834
Tratamentul insuficienței renale cronice (IRC) 869

27. TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI RENALE PRIN HEMODIALIZĂ (N. Ursea, D. Capșa) 892

- Principiile fizico-chimice ale hemodializei 893
- Dializoarele 898
- Tipuri de dializoare 900
- Prepararea soluției de dializă 902
- Aparatura și echipamentul pentru hemodializă 906
- Chirurgia hemodializei 909
- Indicațiile și contraindicațiile hemodializei 911
- Tactica aplicării terapiei prin hemodializă cronică 914
- Incidente și accidente ale hemodializei 921
- Patologia bolnavului dializat iterativ 922
  - Manifestări cardio-vasculare 922
  - Manifestări neurologice 925
  - Manifestări endocrine 927
  - Manifestări hematologice 928
  - Manifestări digestive 930
  - Manifestări cutanate 931
  - Manifestări articulare 931
  - Tulburările metabolismului intermediar 931
  - Manifestări infecțioase 932
- Dieta bolnavului cu IRC în stadiul de uremie depășită 932
- Rezultatele terapiei prin hemodialize iterative 933
- Hemodializa la domiciliu 934
- Alte metode de epurare extrarenală 935
  - Dializa peritoneală 935
  - Ultrafiltrarea secvențială 938
  - Hemofiltrarea 938
  - Hemoperfuzia 938
- Terapia orală cu substanțe adsorbante 939

28. TRANSPLANTAREA RENALĂ (E. Proca) 942

- Receptorul grefei renale 946
- Donatorul viu 948
- Grefa renală de cadavru 949
- Transplantarea renală propriu-zisă 952
- Complicațiile chirurgicale ale transplantării renale 955
- Complicațiile medicale ale transplantării renale 957
- Complicațiile infecțioase ale transplantării renale 960
- Alte complicații ale transplantării renale 961

29. BOLILE RENALE LA BĂTRÎNI (A. H. Samiy) 966

- Modificări în structura rinichiului la bătrîni 966
- Modificări ale funcției rinichiului legate de vîrstă 968
- Boli medicale ale rinichiului 971
- Medicamentele și bolile renale la bătrîni 977
- Manifestările clinice ale bolilor renale la bătrîni 978

30. RINICHIUL ȘI MEDICAMENTELE (N. Ursea, G. Mircescu) 983

- Rolul rinichiului în farmacocinetică 983
- Posologia în insuficiența renală 992

Pag.
Dializa şi medicamentele 1012
Nefropatia medicamentoasă 1013

31. IMUNOLOGIA BOLILOR RENALE (N. Ursea, Roxana Cristian) . . 1028

Leziunea renală mediată prin anticorpi antimembrană bazală glomerulară 1031
  Structura biochimică a MBG 1031
  Mecanisme posibile de apariţie a autoanticorpilor 1034
  Metode de evidenţiere a anticorpilor antimembranari 1036
  Glomerulonefritele experimentale 1037
    Glomerulonefrite cu Ac heterologi antimembrană glomerulară — tip Masugi 1038
    Glomerulonefrite cu anticorpi autologi anti-MBG — tip Steblay 1041
  Activarea sistemelor intermediare lezionale 1042
  Glomerulonefritele umane induse prin anticorpi anti-MBG . . . 1046
Leziunea renală mediată prin depozitarea complexelor imune circulante (CIC) la nivel renal 1051
  Modele experimentale de glomerulonefrită acută 1051
  Dinamica evenimentelor din GN Ac 1052
  Factorii care favorizează localizarea selectivă a CIC la nivel renal 1055
  Localizările CIC la nivel renal 1057
  Factorii care influenţează eliminarea CIC 1057
    Interacţiunea CIC cu sistemul celular 1059
    Trecerea CIC prin membranele filtrante 1059
    Interreacţia CIC cu receptorii umorali 1059
  Modele experimentale de glomerulonefrite cronice 1061
    Tipurile de răspuns imun 1062
  Metode de evidenţiere a complexelor imune circulante 1063
    Evidenţierea CIC depozitate la nivelul structurilor renale . . . 1063
    Detectarea complexelor imune circulante la nivel umoral . . 1063
  Leziuni renale umane induse prin CIC 1066
    Varietăţi antomo-clinice, etio-patogenice şi biochimice ale GN . . 1066
Leziuni glomerulare asociate cu modificări ale complementului (C) 1070
  GN idiopatice membrano-proliferative 1070
  Argumente pentru activarea C independent de conflictul imunologic în bolile renale 1071
  Fenomene biologice influenţate de sistemul C 1072
Reprezentarea schematică a diferitelor mecanisme imunologice în bolile renale 1075

32. CRONOBIOLOGIA SISTEMULUI RENAL (Grazziela Yvonne Nicolau) 1079

Ritmuri în excreţia renală a electroliţilor 1079
Structura temporală a constituenţilor urinari 1085
Factori endogeni şi exogeni în ritmicitatea renală 1089
Factori implicaţi în originea ritmurilor renale 1091
Ritmicitatea fenomenului de respingere a grefei renale 1094
Patologia de ritm în excreţia de electroliţi 1095

1

EMBRIOLOGIA ȘI ANATOMO-HISTOLOGIA RINICHIULUI

EMBRIOLOGIA RINICHIULUI

Rinichii și, în general, organele aparatului urinar sînt de origine mezodermică la toate vertebratele. În primele zile ale vieții embrionare mezoblastul se diferențiază în cîte trei formații situate de o parte și de alta a liniei mediane reprezentată de schița cordală și anume: părțile paraaxiale numite **somite**, părțile intermediare și plăcile laterale (fig. 1-1).

Masele celulare mezodermice situate în regiunea intermediară vor da naștere la mici cordoane celulare, *nefrotoamele,* care reprezintă materialul nefrogen. Acestea apar și se dezvoltă succesiv din regiunea cervicală către regiunea sacrată. Distribuția segmentară, metamerică, a mezodermului intermediar în nefrotoame este întîlnită numai în regiunea cefalică la anamniote. La vertebratele inferioare masele celulare intermediare ale nefrotoamelor vor separa celulele parietale de cele viscerale, formînd în interiorul lor o cavitate numită *nefrocel,* care comunică cu celomul printr-un tunel peritoneal în formă de pîlnie. Peretele dorsal al fiecărui *nefrotom* formează prin evaginare un *nefrotubul,* care comunică cu nefrocelul printr-un *nefrostom.* Capetele exterioare ale nefrotubulilor (cîte unul pentru fiecare nefrotom) fuzionează, formînd un duct excretor primar, ce crește inițial caudal, apoi ventral și se deschide în cloacă. Din peretele

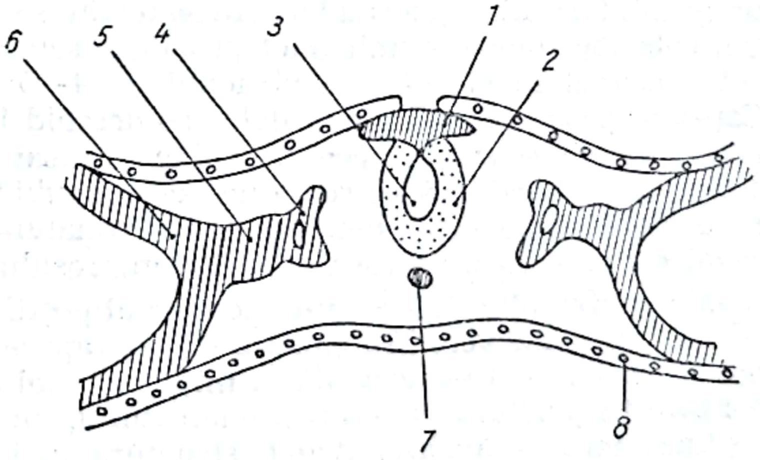


Fig. 1.1. Diagrama schematică cu diferențierea mezodermului intraembrionar:
1. Creasta neurală; 2. Tub neural; 3. Canal central; 4. Somită (parte paraaxială); 5. Mezoderm intermediar; 6. Placă mezodermală laterală; 7. Notocord; 8. Perete reconstruit al sacului vitelin.

ventral al nefrocelului se formează glomerulii interni, iar din acoperişul celomului adiacent la tunelele peritoneale se formează glomerulii externi sau celomici, care sînt însă tranzitorii (fig. 1-2).

Embriogeneza aparatului urinar la vertebrate este reprezentată de trei organe bilaterale, care apar succesiv în timp şi spaţiu: *pronefrosul*, *mezonefrosul* şi *metanefrosul*.

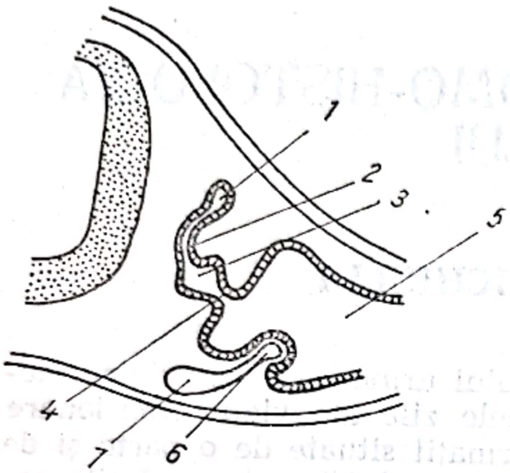


Fig. 1.2. Diagrama cu derivatele nefrotomului: 1. Duct excretor primar; 2. Nefrotom; 3. Nefrocel; 4. Tunel peritoneal; 5. Celom; 6. Glomerul celomic; 7. Aorta dorsală.

Pronefrosul este rinichiul definitiv embrionar şi adult al peştilor cartilaginoşi şi ciclostomilor.

La om, pronefrosul se formează în a treia săptămînă de viaţă embrionară din mezodermul intermediar, situat în dreptul primelor opt somite cervicale. Numai în dreptul acestor somite mezodermul formează nefrotoame (material cu dispoziţie metamerică). Caudal de somita 8, mezodermul intermediar fuzionează într-o coardă nefrogenică nesegmentată. Fiecare nefrotom se transformă într-o veziculă care se alungeşte şi dă naştere prin extremitatea sa externă unui diverticul. După ce se cudează, progresînd în direcţie caudală, diverticulii se unesc pentru a forma un tub colector comun numit duct pronefric sau canalul Wolff, care se deschide caudal în cloacă la embrionul de 4—5 mm lungime (28 de zile). Capetele proximale ale veziculelor se deschid în cavitatea celomică. Pronefrosul regresează în aceeaşi ordine în care s-a format, cranio-caudal, astfel încît pe măsură ce se formează noi tubi pronefrici, cei vechi degenerează. Din pronefros persistă numai canalul Wolff, care va servi drept canal excretor mezonefrosului şi metanefrosului (fig. 1-3, 1-4).

Mezonefrosul, este organul excretor al peştilor şi amfibienilor adulţi. La embrionii vertebratelor superioare apare pasager şi este nefuncţional. Mezonefrosul se dezvoltă la mijlocul celei de a patra săptămîni (ziua a 24-a), în poziţia caudală a pronefrosului, din mezenchimul nefrogen al regiunii toraco-lombare. Are o structură mai complexă şi conţine mai mulţi tubuli decît pronefrosul. Nefrotoamele mezonefrosului suferă un proces de veziculare similar cu cel menţionat pentru pronefros. Veziculele sau tubulii mezonefrici prezintă o extremitate internă proximală, care se dilată sub formă de ampulă şi se invaginează formînd capsula glomerulară. În camera glomerulară se dezvoltă capilarele glomerulare, care vin din arterele segmentare ale aortei dorsale. Capătul distal, extern, al veziculei mezonefrice se subţiază şi se deschide în canalul Wolff (numit în această etapă și duct mezonefric). În total se formează 70—80 de tubuli și un număr corespunzător de glomeruli, dar fără un aranjament segmentar. La sfîrșitul săptămînii a 6-a, mezonefrosul formează un organ fusiform care se proiectează în cavitatea celomică pe fiecare parte a mezenterului dorsal, de la *septum transversum* pînă la cel de al II-lea segment lombar. Această proiecție reprezintă creasta mezonefrosului (corpul Wolff). Nefronul mezonefrosului are asemănări pronunțate cu rinichiul permanent sau metanefrosul, lipsindu-i însă un segment corespunzător ansei descendente Henle.

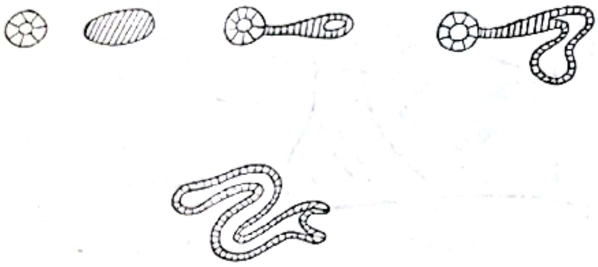


Fig. 1.3. Diagrama cu stadiile de dezvoltare a nefrotubulilor (pronefros) și corpusculii renali ai mezonefrosului.

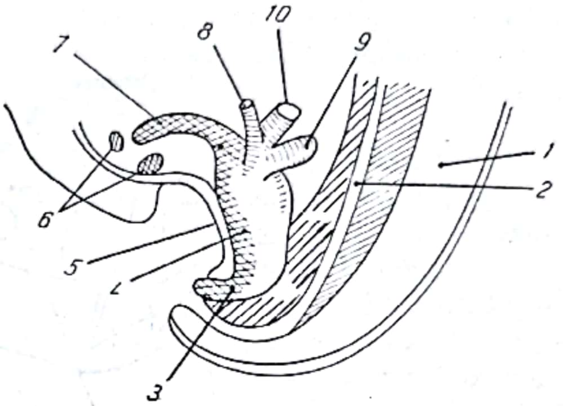


Fig. 1.4. Extremitatea caudală de embrion uman în vîrstă de 5 săptămîni (după Bray):

1. Coardă spinală; 2. Notocord; 3. Intestin postnatal; 4. Cloacă endodermică; 5. Membrana cloacală; 6. Vase ombilicale; 7. Duct alantoic; 8. Duct mezonefric; 9. Diverticul metanefric; 10. Rect.

La sfîrșitul celei de a 2-a luni mezonefrosul începe să regreseze, părțile anterioare și posterioare dispărînd, iar partea mijlocie se transformă într-o anexă a sistemului genital (la bărbat: canalele eferente și convolute ale epididimului, canalul deferent, ductul ejaculator, iar la femeie: organul Rosenmüler).

Metanefrosul (rinichiul permanent, definitiv) este stadiul final de dezvoltare a rinichiului de mamifer. Are o dublă origine: 1 — *mugurele mezenchimatos* sau țesutul metanefrogen, din care se formează corpusculii și tubulii renali și 2 — *mugurele ureteral* din care se formează tubii colectori, calicele, bazinetul și ureterul (fig. 1-5).

Țesutul metanefrogen provine din mezoblastul regiunii sacrate, unde masa celulară mezenchimatoasă nu se segmentează în nefrotoame, rămînînd compactă. Formarea nefronului începe în cea de a 8-a săptămînă de viață intrauterină prin focare mici de condensare mezenchimală ce se localizează adiacent mugurelui ureteral. Există două concepții fundamental diferite cu privire la geneza glomerulului și a porțiunii inițiale a tubului urinifer din masa celulară metanefrogenă.

Prima, numită și teoria invaginării, a fost susținută de Bowman (1842), Remak (1885) și Golgi (1889). După această teorie, masa mezenchimatoasă se diferențiază într-un tub care se alungește progresiv luînd forma literei S. Extremitatea închisă, situată medial, se invaginează în ghemul capilar pornit din artera segmentară. Extremitatea tubulară va deveni capsula Bowman, iar între capsulă și ghemul capilar se formează spațiul Bowman. Cealaltă porțiune a structurii tubulare va forma tubii proximali, ansa Henle și tubii distali, aceștia din urmă atașîndu-se la ampula mugurelui ureteral. Plecînd de la această teorie, Zimmermann (1933) a descris mezangiul ca țesut de susținere a anselor capilare glomerulare.

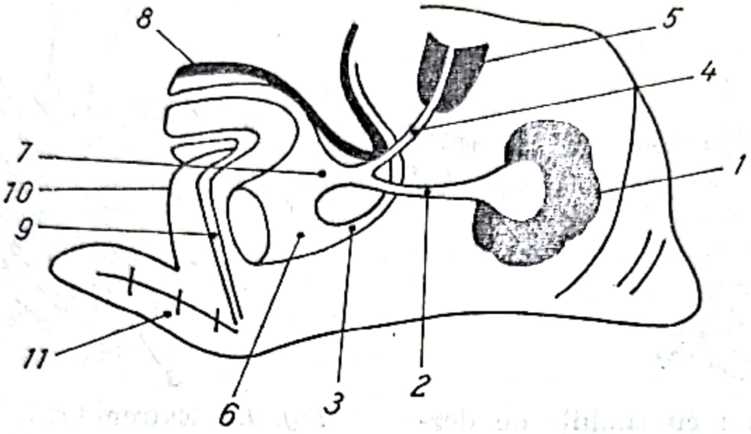


Fig. 1.5. Porțiunea extremității caudale a embrionului uman de 6 săptămîni. Diagrama privește embrionul din partea stîngă (după Gray):

1. Masa metanefrogenă; *2.* Ureter; *3.* Rect; *4.* Ductul mezonefric stîng; *5.* Creasta mezonefronică; *6.* Cloacă; *7.* Vezica urinară; *8.* Peritoneu; *9.* Membrana cloacală; *10.* Tubercul genital; *11.* Coadă.

Cea de a doua teorie, propusă de Hering (1900) și apoi de Huber, Vimtrup, Loeffler, a fost confirmată abia în deceniul al 6-lea de primele studii embriologice la microscopul electronic (Hall în 1956, Hall și Roth în 1957, Kurtz în 1958, Benedetti și Marinozzi în 1958, Suzuki în 1959, Regnier în 1959 și 1960, Lazorthes Herland în 1960). După această teorie toate elementele glomerulului se dezvoltă *in situ* pornind de la masa de celule mezenchimatoase nediferențiate la debut. În această masă celulară apare o veziculă. Celulele mezenchimatoase încep să se diferențieze într-o zonă centrală celulară, viitoarele celule endocapilare, și o coloană de celule dispuse în jurul veziculei, viitoarele celule epiteliale. Prin formare de membrane bazale, celulele zonei centrale vor fi separate una de alta. Celulele situate în afara membranei bazale se vor diferenția în podocite, iar cele situate înăuntrul membranei bazale vor deveni celule endoteliale și intercapilare. Între celulele endoteliale apar fante, viitoarele lumene capilare. În același timp cu transformările descrise mai sus, cordonul celular al unei părți a epiteliului capsulei Bowman se continuă cu epiteliul porțiunii inițiale a tubului ce se anastomozează cu partea distală tubulară provenită din mugurele ureteral.

Mugurele ureteral dă naștere la toată partea excretorie a rinichiului. El se formează dintr-un diverticul ce apare în extremitatea inferioară a canalului Wolff, aproape de punctul de deschidere al acestuia în cloacă. Acest diverticul ureteral se dezvoltă rapid, cu extremitatea liberă ascensionînd către țesutul metanefrogen pe care îl întîlnește în dreptul celei de a 28-a somite. Ajungînd la țesutul metanefrogen, mugurele ureteral se bifurcă într-o ramură anterioară sau cranială și una posterioară sau caudală. Partea nedivizată va forma ureterul iar partea bifurcată bazinetul. Fiecare ramură dă naștere la noi evaginări ce vor fi înconjurate de o teacă de țesut metanefrogen și care reprezintă calicele. Bazinetul și calicele majore se formează din primele 3 generații de diviziune a mugurelui ureteral, sistemul caliceal minor din generațiile 3—6, aria ciuruită a papilelor după 4—9 generații, ductele colectoare după 6—11 generații. În cursul subdivizării, tubii ce pornesc din fiecare evaginație primară (calicele) rămîn grupați regulat într-o formațiune piramidală, implantată cu vîrful pe calicele de origine. Acest aranjament se traduce printr-o lobulație încă prezentă la făt, care dispare progresiv.

La apariția sa, rudimentul renal se găsește în regiunea pelviană, dar cum mugurele ureteral crește, el se dezvoltă cranial, astfel încît la embrionul de 13 mm, bazinetul se află în dreptul vertebrei L_2. Pe toată această perioadă rinichiul își primește irigația sanguină de la arterele sacrată mijlocie și iliacă comună; artera renală definitivă nu se individualizează decît la începutul lunii a 3-a. Ea se formează din cea mai caudală dintre cele 3 artere suprarenale, toate reprezentînd artere mezonefronice.

ANATOMIA RINICHIULUI

Situație. Rinichii sînt organe retroperitoneale, situate de o parte și de alta a coloanei lombare în fosele lombo-diafragmatice. Fiecare fosă lombo-diafragmatică are două porțiuni: una lombară și una diafragmatică, separate de inserția lombară a diafragmului. Porțiunea diafragmatică corespunde diafragmului, iar porțiunea lombară este delimitată în sus de coasta a 12-a, în jos de creasta iliacă, medial de coloana vertebrală. Suprafața părții lombare este formată de mușchii: transvers al abdomenului, pătrat al lombelor și ilio-psoas.

Forma rinichiului este, de obicei, comparată cu aceea a unui bob de fasole. La nou-născuți rinichii sînt rotunjiți, ovoidali.

Aspect exterior. Fiecărui rinichi i se disting: o față anterioară ușor convexă, o față posterioară plată, o extremitate superioară sau pol superior, rotunjită, o extremitate inferioară sau pol inferior, de asemenea rotunjită, o margine laterală convexă și o margine medială concavă, pe care se găsește hilul renal. Hilul renal este o despicătură mărginită de o buză anterioară mai mică și una posterioară mai mare. El este străbătut de elementele pediculului renal și conduce într-o excavație situată în profunzimea rinichiului numită sinus renal (fig. 1-6).

Orientare. Rinichii sînt orientați cu axul mare oblic de sus în jos și dinăuntru în afară, astfel încît polii superiori sînt mai apropiați (6—7 cm) și cei inferiori mai depărtați (10—12 cm). Axele transversale sînt și ele oblice dinăuntru în afară și dinainte înapoi, astfel încît fața anterioară privește înainte și în afară, iar cea posterioară înapoi și înăuntru.

Număr, dimensiuni și greutate. Numărul rinichilor este de 2, rareori 1 (pentru detalii a se vedea capitolul de malformații). Rinichiul adultului cîntărește 125—170 g la bărbat și 115—155 g la femeie. La nou-născut, rinichiul are 10—12 g, la vîrsta de 1 an ajunge la 35—40 g, iar la 15 ani cîntărește 100—120 g. Rinichiul adultului măsoară 10—12 cm lungime, 5—6 cm lățime și 3 cm grosime. La nou-născut lungimea rinichiului este de 4—5 cm, lățimea de 2—2,5 cm, grosimea de 2 cm.

Culoare și consistență. Culoarea rinichiului este roșie-brună, iar consistența este destul de fermă ca să lase impresiuni pe splină și pe ficat. Parenchimul este totuși friabil, deoarece se rupe relativ ușor în traumatisme.

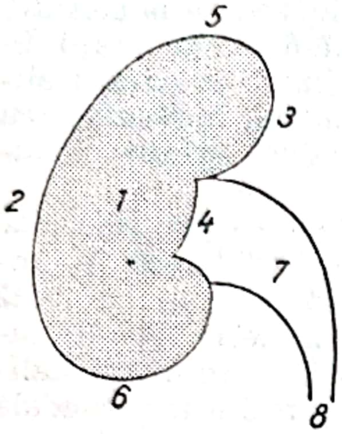


Fig. 1.6. Rinichiul — aspect general:
1. Fața anterioară; *2.* Marginea laterală; *3.* Marginea medială; *4.* Hilul renal; *5.* Polul superior; *6.* Polul inferior; *7.* Bazinet; *8.* Ureter.

Delimitare. Rinichii sînt delimitați în sus de linia orizontală ce trece prin corpul vertebrei T_{11}, medial de verticala ce trece prin vîrful proceselor transversale ale vertebrelor, în jos de orizontala ce trece prin corpul vertebral L_2 sau L_3, lateral de verticala ce trece la două lățimi de deget în afara mușchilor masei comune lombare. De obicei, rinichiul drept este situat cu 1—2 cm mai jos decît cel stîng, iar cel stîng este puțin mai lung și mai îngust decît cel drept. Polul inferior al rinichilor este situat cu 1,5—4 cm deasupra crestelor iliace. La un subiect slab, cu perete abdominal lax, polul inferior renal poate fi simțit în inspir prin examinare bimanuală. De obicei, însă, rinichiul nu este palpabil.

Loja renală. Rinichii se află situați în spațiul retroperitoneal împreună cu glandele suprarenale, pancreasul, parte din duoden, colonul ascendent și descendent, vasele mari (aorta, vena cavă inferioară), vena azigos, canalul toracic și ureterele.

În acest spațiu este situată loja renală care prezintă următoarele limite: superior — diafragmul medial — coloana vertebrală; posterior și lateral — peretele toracic și mușchii lombari. Țesutul conjunctiv lax care ocupă spațiul extraperitoneal formează în jurul rinichiului un înveliș fibros, dens și rezistent, denumit fascia renală sau perirenală (fig. 1-7).

Fascia renală este formată din două foițe: lama prerenală și lama retrorenală. Lama prerenală sau anterioară este subțire și trece înaintea rinichiului și a pediculului renal peste vasele mari, continuîndu-se cu lama anterioară din partea opusă și este cunoscută sub denumirea de fascia prerenală Toldt. Lama retrorenală sau posterioară, numită și fascia retrorenală Zuckerkandl, se întinde pe fața posterioară a rinichiului înaintea mușchilor pătrat al lombelor și ilio-psoas și se confundă cu țesutul conjunctiv care înconjură marile vase prevertebrale. Lama retrorenală este mai groasă decît cea anterioară și este legată prin tracturi conjunctive de capsula fibroasă proprie a rinichiului. Cele două lame ale fasciei renale depășesc rinichiul în sus, învelind și glanda suprarenală, după care se unesc inserîndu-se pe diafragmă. Cu toate acestea, loja renală este separată de cea a glandei suprarenale printr-o expansiune fibroasă a fasciei renale, numită lama renosuprarenală (Delamare).

În jos, cele două lame ale fasciei renale nu fuzionează, ci se aplică una peste alta și se pierd în țesutul celular extraperitoneal al fosei iliace. Această situație favorizează ptoza renală.

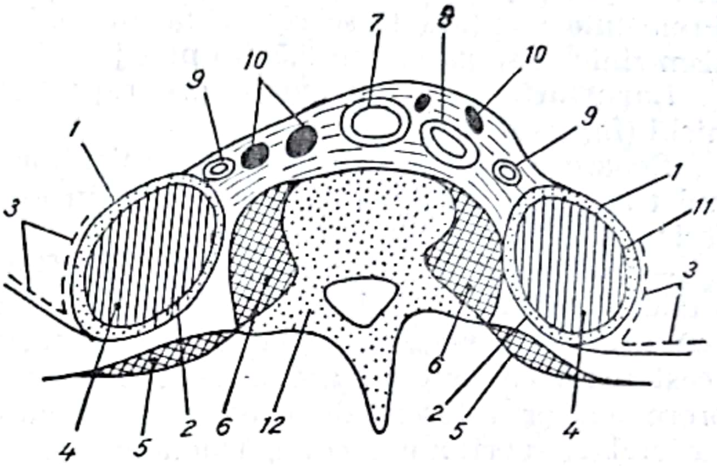


Fig. 1.7. Secțiune transversală prin rinichi. Fascia renală; *1.* Fascia prerenală; *2.* Fascia retrorenală; *3.* Peritoneu; *4.* Rinichi; *5.* Mușchiul pătrat al lombelor; *6.* Mușchi psoas; *7.* Aorta; *8.* Vena cavă inferioară; *9.* Ureter; *10.* Ganglioni limfatici retroaortici; *11.* Capsula adipoasă a rinichiului; *12.* Vertebră lombară.

Cele două loji renale cuprinse între foițele anterioară și posterioară ale fasciei renale comunică una cu alta pe linia mediană înaintea vaselor mari prevertebrale și sînt deschise în partea lor inferioară de-a lungul ureterelor.

Între foițele fasciei renale și rinichi există un strat grăsos fluid, numit capsula adipoasă sau grăsimea perirenală. Aceasta este mai groasă pe fața posterioară a rinichiului decît pe fața anterioară, pe marginea externă decît pe cea internă. Grosimea stratului adipos perirenal depinde de vîrsta și de starea de nutriție a subiectului. Capsula adipoasă lipsește la nou-născut și începe să se dezvolte abia din al 8-lea an de viață. Reducerea acestui strat grăsos, în caz de slăbire excesivă a individului, are drept consecință creșterea mobilității rinichiului.

Între fascia retrorenală și mușchii pătrat al lombelor și illio-psoas se găsește un alt strat adipos, cunoscut sub numele de grăsimea pararenală Gerota. Spațiul pararenal în care se găsește acest țesut adipos se întinde de la diafragm pînă la pelvis.

Mijloacele de fixare a rinichiului sînt reprezentate de: fascia renală, grăsimea perirenală, presa abdominală, vasele pediculului renal, fascia retrocolică Toldt și peritoneu. Datorită raporturilor cu diafragmul, rinichii sînt mobili cu mișcările respiratorii, mișcarea lor avînd o amplitudine de 3—5 cm.

Proiecțiile de suprafață ale rinichilor. *Fața anterioară.* Centrul hilului este situat aproximativ pe planul transpiloric, la 5 cm de planul median și ușor medial față de vîrful cartilajului coastei a 9-a. Planul transpiloric Addison este situat la jumătatea distanței dintre incizura suprasternală și simfiza pubiană; intersectează posterior corpul vertebrei L_1, lîngă marginea sa inferioară, și anterior cartilajul costal 9. Hilul rinichiului stîng se găsește imediat deasupra planului transpiloric, iar cel al rinichiului drept imediat dedesubtul planului. În raport cu poziția hilului, se desenează pe peretele abdominal, anterior o figură reniformă de 11 cm lungime și 4,5 cm lățime, astfel ca polul său superior să fie la 2,5 cm, iar cel inferior la 7,5 cm de linia mediană a corpului (diferenţa de 1,5 cm în grosime apare prin orientarea oblică a rinichilor).

Faţa posterioară. Centrul hilului se proiectează în dreptul marginii inferioare a apofizei spinoase a L_1, la 5 cm de planul median. Faţă de acest reper se construieşte, în mod similar, o figură reniformă. Polul inferior este de obicei la 2,5 cm deasupra punctului cel mai înalt al crestei iliace. Proiecţiile menţionate se referă la un subiect în clinostatism. În ortostatism rinichii se găsesc cu 2,5 cm mai jos.

Raporturi. *Faţa anterioară* are raporturi diferite pentru cei doi rinichi (fig. 1-8).

Deoarece feţele anterioare ale rinichilor sînt încrucişate de mezocolonul transvers, aceştia sînt situaţi atît în etajul superior, cît şi în cel inferior al abdomenului.

— *Rinichiul drept* este în raport cu flexura colică dreaptă, porţiunea a doua a duodenului şi faţa viscerală a lobului drept hepatic. Flexura colică dreaptă corespunde extremităţii inferioare a rinichiului drept. La acest nivel colonul nu are mezou, peretele colic fiind separat de fascia prerenală prin fascia de coalescenţă rezultată din sudura peritoneului parietal cu peritoneul colic. Duodenul descendent acoperă marginea internă a rinichiului drept şi pediculul renal. Cea mai mare parte a feţei anterioare a rinichiului drept este acoperită de faţa viscerală a lobului drept hepatic. Între aceste două organe există un fund de sac peritoneal, care se reflectă în dreptul extremităţii superioare a rinichiului, astfel încît ficatul şi rinichiul nu sînt în contact direct. Dacă reflectarea peritoneului se face sub polul superior al rinichiului, ficatul vine în contact direct cu partea din fascia prerenală care se află deasupra liniei de reflectare a peritoneului. La nivelul acestui fund de sac se află un pliu al peritoneului denumit ligamentul hepato-renal. În etajul superior al abdomenului, acoperită de peritoneul parietal posterior, se află cea mai mare parte a feţei anterioare a rinichiului drept. Restul feţei anterioare este situată în etajul inferior al abdomenului, avînd raporturi cu fascia de coalescenţă retrocolică Toldt şi, uneori, cu ansele intestinului subţire.

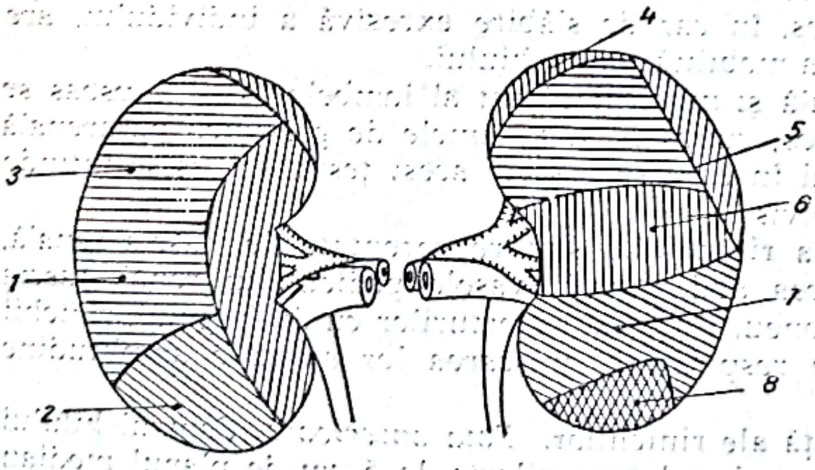


Fig. 1.8. Suprafeţele anterioare ale rinichilor cu ariile de raport:
1. Aria duodenală; 2. Aria colică dreaptă; 3. Aria hepatică; 4. Aria suprarenală; 5. Aria splenică; 6. Aria pancreatică; 7. Aria colonului transvers şi a flexurii colice drepte; 8. Aria jejunală.

— *Rinichiul stîng.* Faţa anterioară este împărţită în trei segmente: supracolic (superior), colic (mijlociu) şi subcolic (inferior). De menţionat că, la rinichiul stîng, mezocolonul transvers trece mai aproape de polul superior decît cel inferior, motiv pentru care cea mai mare parte a rinichiului stîng este situată în etajul inferior al abdomenului. Segmentul supracolic are raporturi cu splina, corpul pancreasului și stomacul. Coada pancreasului și partea stîngă a corpului trec înaintea feței anterioare a rinichiului stîng și a hilului. La nivelul regiunii mijlocii a feței anterioare a rinichiului stîng, peritoneul posterior al cozii pancreasului se reflectă pe peritoneul renal. Raportul rinichiului stîng cu stomacul se face prin intermediul bursei omentale. Segmentul mijlociu sau colic vine în raport cu partea stîngă a colonului transvers și cu mezocolonul său. Segmentul inferior sau subcolic, situat sub mezocolon și colon, are raporturi cu ansele jejunale.

Fețele posterioare ale ambilor rinichi au raporturi asemănătoare. Se descriu două segmente: unul superior sau diafragmatic și unul inferior sau lombar. Segmentul diafragmatic, situat deasupra coastei a 12-a și a ligamentului arcuat lateral, vine în raport cu diafragmul și, prin intermediul său, cu recesurile costo-diafragmatice ale pleurelor, cu plămînii, coastele a 11-a și a 12-a și al 11-lea spațiu intercostal. Între porțiunea costală a diafragmului și ligamentul arcuat lateral se formează hiatusul lombo-costal. La acest nivel fascia perirenală intră în contact direct cu țesutul subpleural. Segmentul lombar are raporturi cu părțile moi ale regiunii lombare cuprinse între coloană, coasta a 12-a și creasta iliacă. În planul cel mai apropiat de fața posterioară a rinichilor se află mușchii psoas și pătratul lombelor. Stratul adipos care se găsește între acești mușchi și fascia retrorenală este străbătut de trei nervi: al 12-lea nerv intercostal, nervul ilio-inghinal și nervul ilio-hipogastric. În al doilea plan, situat posterior, rinichiul vine în raport cu aponevroza transversului, întărită, în apropiere de coasta a 12-a, de ligamentul lombo-costal. Înapoia aponevrozei transversului, fața posterioară a rinichiului are raport cu mușchiul marele dorsal și cu mușchii masei comune lombare. La nivelul proiecției posterioare a rinichiului se descrie triunghiul Grynfeltt. Planșeul acestui triunghi este reprezentat de aponevroza tendinoasă a transversului, marginea internă de mușchii spinali, marginea supero-externă de coasta a 12-a și marginea infero-externă de mușchiul micul oblic. Consecința clinică a acestei proiecții este aceea că în afara mușchilor spinali, partea externă a segmentului lombar al rinichilor se proiectează pe suprafața triunghiului Grynfeltt, fiind separată de planurile superficiale prin aponevroza transversului și marele dorsal (fig. 1-9).

Marginile laterale ale rinichilor au raporturi diferite, în dreapta cu fața viscerală a ficatului și cu colonul ascendent, în stînga cu fața renală a splinei și cu colonul descendent.

Marginea medială a rinichiului (fig. 1-10) este împărțită în trei segmente: suprahilar, hilar și subhilar.

Segmentul suprahilar este în raport cu capsula suprarenală iar cel infrahilar cu ureterele. Hilul are o lungime de 3—4 cm și o grosime de 1—1,5 cm. La nivelul hilului pătrund în sinusul renal elementele pediculului renal format din bazinet, în planul posterior, artera și vena renală, în planul anterior, plexul nervos renal, limfaticele rinichilor. De menționat raporturile marginilor mediale ale rinichilor cu marile vase prevertebrale: vena cavă inferioară la dreapta și aorta abdominală la stînga.

Extremitățile superioare ale rinichilor sînt în raport cu glandele suprarenale și diafragmul, iar pentru rinichiul stîng și cu splina. Polul superior al rinichiului drept este situat în dreptul discului intervertebral T_{11}—T_{12}, iar cel al rinichiului stîng la nivelul părții mijlocii a T_{11}.

Extremitățile inferioare ale rinichilor sînt în raport cu mușchii pătratul lombelor și ilio-psoas. Ele sînt situate la o distanță de 2—3 cm în dreapta și 3—5 cm în stînga de creasta iliacă.

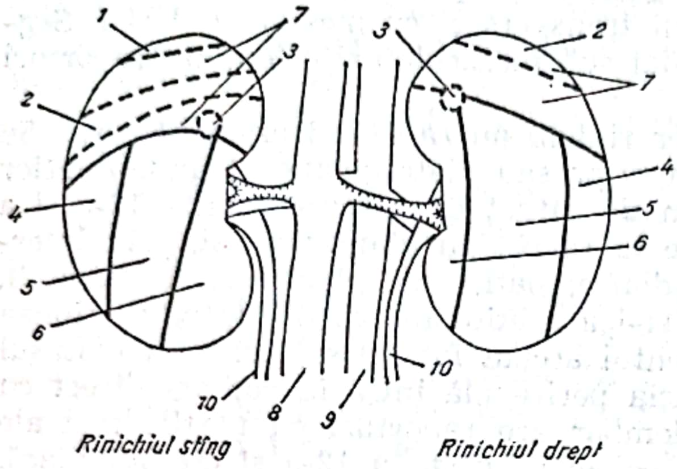


Fig. 1.9. Suprafețele posterioare ale rinichilor cu raporturile lor:

1. Coasta a XI-a; **2.** Coasta a XII-a; **3.** Procesul transvers al primei vertebre lombare; **4.** Aria pentru tendonul transversului; **5.** Aria pentru mușchiul pătrat lombar; **6.** Aria pentru mușchiul psoas; **7.** Aria diafragmatică; **8.** Aorta; **9.** Vena cavă inferioară; **10.** Ureter.

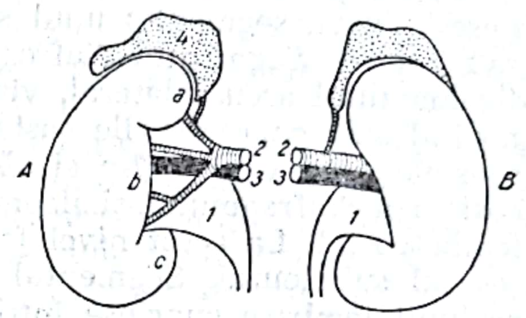


Fig. 1.10. Raporturile hilului renal: — *A.* Vedere din față; *B.* Vedere din spate:

1. Pelvisul (bazinetul); **2.** Artera renală; **3.** Vena renală; **4.** Suprarenala: **a)** segmentul suprahilar; **b)** segmentul hilar; **c)** segmentul subhilar.

Sinusul renal este o cavitate cu deschidere la nivelul hilului și cu pereții reprezentați de parenchimul renal. Avînd o lungime medie de 3 cm, sinusul renal conține: calicele, bazinetul, ramificațiile vaselor renale, nervii rinichiului și țesut celulo-grăsos. Conformația interioară a sinusului este neregulată datorită prezenței unor proeminențe conice, de 4—10 mm înălțime, numite papile renale. Unele proeminențe sînt de dimensiuni mai mici (papile simple), în timp ce altele sînt mai mari (papile compuse), fiind formate din unirea a două sau trei papile simple, separate de șanțuri cu adîncime variabilă. Fiecare rinichi are în medie 8—10 papile, dar numărul lor poate varia de la 4 la 20. Vîrful papilelor prezintă numeroase mici orificii, care reprezintă locul de vărsare a canalelor colectoare. Suprafața papilelor perforată de aceste orificii, în număr de 10—20 pentru papilele simple, se numește aria ciuruită.

STRUCTURA RINICHIULUI

STRUCTURA RENALĂ GENERALĂ

Macroscopic, arhitectura rinichiului este alcătuită din două elemente distincte:

a) căile excretorii care ocupă partea internă și mediană, formînd la hil — bazinetul;

b) parenchimul renal care înconjoară în întregime căile excretorii.

Căile excretorii ale rinichiului sînt formate din calicele mici și mari, bazinet și uretere. Dintre acestea, doar calicele și porțiunea inițială a bazinetului fac parte din structura rinichiului, restul se află în afara acestuia (fig. 1-11).

Micile calice sau calicele primare sînt aproximativ 6—10 (cifre extreme: 4—40) pentru fiecare rinichi. Fiecare calice mic coafează o papilă renală. Ele au un traseu scurt și se unesc în grupe de 2—4 pentru a forma marile calice.

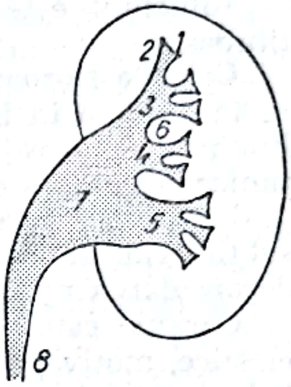


Fig. 1.11. Aspectul normal al cavității pielo-caliceale:
1. Papila renală; 2. Calicele primare (mici); 3. Calicele superior; 4. Calicele mijlociu; 5. Calicele inferior; 6. Sinus; 7. Bazinet (pelvis); 8. Ureter.

Marile calice sau calicele secundare sînt în medie 3 pentru fiecare rinichi: superior, mijlociu și inferior. Uneori, calicele mari sînt 2 pînă la 5 pentru un rinichi.

Calicele mari se deschid în bazinet, formînd baza acestuia.

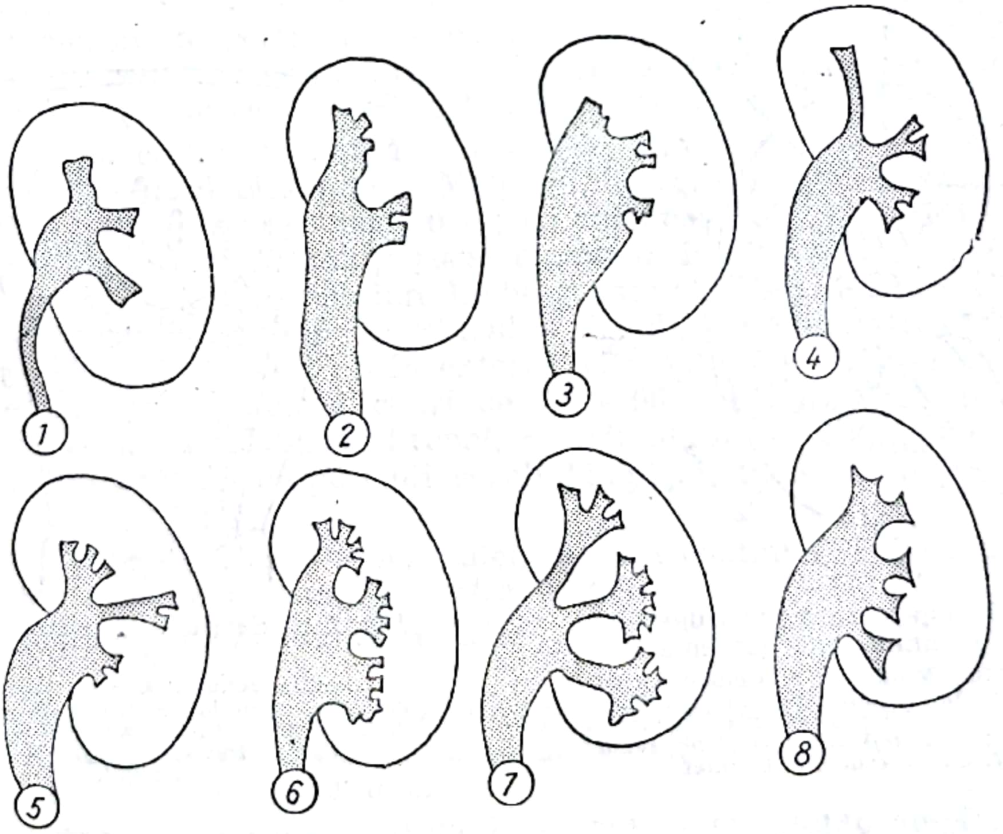


Fig. 1.12. Variante anatomice ale bazinetului:
1. Intrasinusal; 2. Vertical; 3. Ampular (globulos); 4. Alungirea grupului caliceal superior; 5. Alungirea grupului caliceal mijlociu; 6. Calice ramificat; 7. Calice rafimicate cu formare de bazinete secundare; 8. Calice cu papile mari.

Bazinetul are forma de pîlnie și este turtit dinainte înapoi. Baza sa are o lungime de 20—25 mm, iar vîrful său se continuă cu ureterul. Are o capacitate medie de 4,5 ml (2—12 ml).

Lungimea și forma bazinetului diferă de la un subiect la altul.

Există numeroase variante anatomice ale bazinetului (intrasinusal, ampular, vertical, ramificat, bifid etc.) (fig. 1-12).

Rinichiul este format dintr-un parenchim înconjurat de o capsulă fibroasă:

Capsula fibroasă este o membrană translucidă cu grosimea de 0,2 mm, ce înconjoară în întregime suprafața parenchimului renal. La nivelul hilului, capsula pătrunde în interiorul sinusului renal și se continuă cu tunica fibroasă a calicelor.

Deși este aderentă la parenchim prin mai multe tracturi conjunctive subțiri, capsula se poate destinde cu ușurință. În unele situații patologice, decapsularea poate fi împiedicată de aderențe puternice.

Capsula este alcătuită dintr-un țesut fibros conjunctiv sărac în fibre elastice, motiv pentru care este inextensibilă și din celule musculare netede dispuse în stratul profund.

Parenchimul renal. Pe o secțiune frontală prin rinichi se disting în parenchimul renal două zone: o zonă centrală, medulara rinichiului și o zonă situată la periferie, corticala rinichiului (fig. 1-13).

Medulara este alcătuită din piramidele renale Malpighi, înconjurate din toate părțile de substanța corticală.

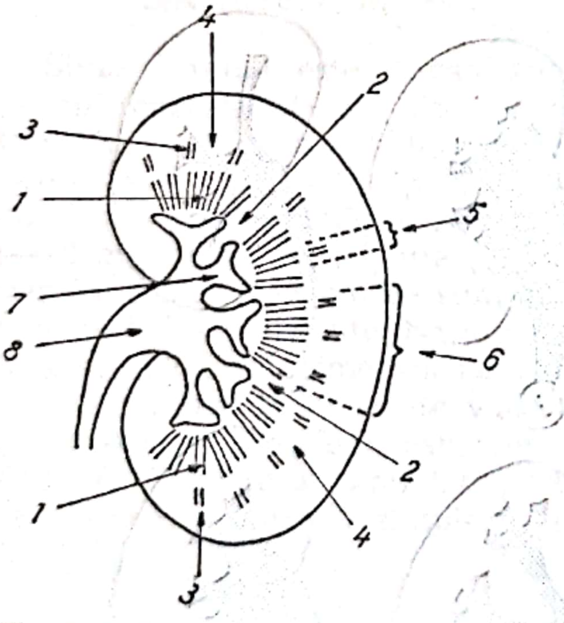


Fig. 1.13. Suprafață de secțiune prin parenchimul renal (schemă):

1. Piramidă Malpighi; 2. Coloană renală Bertin; 3. Piramidă Ferrein (*Pars radiata* a corticalei); 4. *Pars convoluta* a corticalei; 5. Lobul renal; 6. Lob renal; 7. Calice renal; 8. Bazinet.

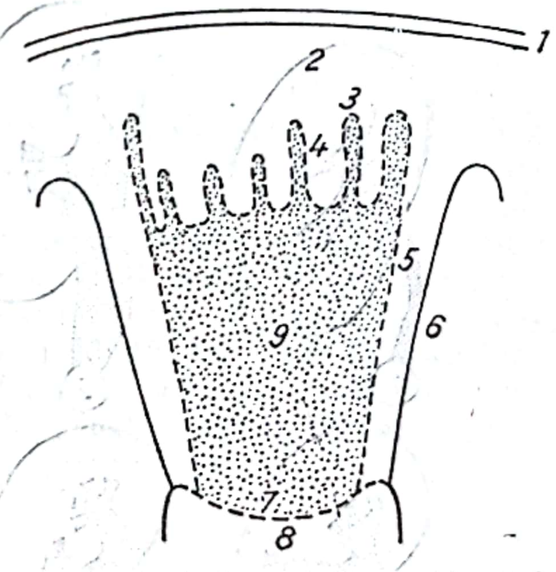


Fig. 1.14. Secțiune în piramida Malpighi:

1. Capsula renală; 2. Substanța corticală; 3. Piramida Ferrein; 4. Labirint; 5. Coloană Bertin; 6. Medulara; 7. Lama ciuruită; 8. Papilă renală; 9. Piramidă Malpighi.

Piramidele Malpighi sînt formațiuni tronconice cu o bază orientată spre marginea laterală a rinichiului și un vîrf, papila renală, convergent în sinusul renal (fig. 1-14). Fiecare calice minor primește 1—3 papile. Papila prezintă 10—20 orificii papilare, care reprezintă capetele distale

ale tubilor colectori Bellini. Din acest motiv suprafața intracaliceală a papilei se numește aria ciuruită. Papila piramidelor compuse are 30—80 orificii papilare.

Piramidele au culoarea roșie-brună și consistență relativ fermă, mai crescută decît a corticalei.

Numărul piramidelor Malpighi este de 7—14 pentru fiecare rinichi, dintre care jumătate înaintea planului frontal care trece prin marginea laterală a rinichiului și cealaltă jumătate înapoia acestui plan. Unele piramide sînt simple, în timp ce altele sînt compuse, prin unirea mai multor piramide simple la nivelul vîrfurilor.

Piramidele vecine sînt separate între ele de porțiuni de substanță corticală numite coloane renale.

Pe secțiune frontală, piramidele au formă triunghiulară cu striațiuni longitudinale date de vasele sanguine și de tubii uriniferi care le străbat.

Fiecare piramidă este împărțită într-o zonă papilară sau internă și o zonă limitantă sau externă. Zona papilară are o culoare gălbuie și se proiectează sub formă de papilă în sinusul renal. Zona limitantă este alcătuită din tubii colectori și din vasele sanguine care dau aspectul striat caracteristic: striuri galbene alternînd cu striuri roșii.

Corticala rinichiului are o culoare brun-gălbuie sau cenușie, cu un aspect granulat, determinat de prezența unor corpusculi roșietici (glomerulii renali). Corticala are o consistență mai redusă decît medulara și este mai friabilă decît aceasta. Deși este o substanță continuă, care se întinde atît la periferie, cît și în jurul piramidelor Malpighi, corticalei i se descriu mai multe porțiuni. Partea din corticală situată central, în jurul piramidelor renale, formează *coloanele renale Bertin.* Acestea ajung pînă la nivelul sinusului renal, unde determină proeminențele interpapilare.

Substanța corticală situată la periferie, sub forma unei benzi continue, în afara bazei piramidelor Malpighi, are grosimea de 1—1,5 cm. Pe secțiune frontală, la examenul cu lupa, banda corticală periferică prezintă două porțiuni: *pars radiata* și *pars convoluta.* Porțiunea radiată (piramidele Ferrein, radiațiile medulare Ludwig) este alcătuită din tubii colectori și partea dreaptă a tubilor proximali și distali. De la baza fiecărei piramide renale Malpighi pleacă în exterior cîte 400—500 radiații medulare. Fiecare radiație medulară cuprinde 50—100 tubi uriniferi. Porțiunea convolută, numită și labirintul renal, este situată între piramidele Ferrein. Ea este formată din corpusculii renali Malpighi, tubii contorți și vasele sanguine.

Zona cea mai externă a corticalei, dispusă continuu, neîntreruptă de radiațiile medulare, se numește *cortex-corticis.*

Sistematizarea rinichiului. Rinichiul poate fi divizat în lobi și lobii în lobuli.

Lobația prezentă în cursul embriogenezei persistă la făt, dar se atenuează și dispare de obicei la vîrsta de 4 ani, astfel încît după această vîrstă organul este neted și unic.

Deși aspectul exterior nu indică o lobație, rinichiul poate fi divizat în lobi.

Lobul renal este format dintr-o piramidă Malpighi împreună cu toate piramidele Ferrein dependente de ea și corticala adiacentă.

Delimitarea lobilor este dată de arterele interlobulare care trec prin mijlocul coloanelor Bertin.

Lobul renal este unitatea de structură constituită dintr-un grup de nefroni ce drenează în acelaşi tub colector. Lobulul aparţine numai corticalei şi este format dintr-o piramidă Ferrein, în axul căreia se găseşte un canal colector, şi din porţiunea convolută înconjurătoare, ce cuprinde nefronii tributari canalului colector respectiv.

STRUCTURA MICROSCOPICĂ ŞI ULTRAMICROSCOPICĂ A PARENCHIMULUI RENAL

NEFRONUL

Nefronul este unitatea structurală şi funcţională a parenchimului renal. Fiecare rinichi uman conţine aproximativ 1—1,3 milioane nefroni. Nefronul este un tub subţire, cu o lungime de aproximativ 50 mm şi un diametru de 20—50 μ, avînd o terminaţie închisă şi o terminaţie deschisă spre un tub colector.

Nefronul este alcătuit din *corpusculul renal Malpighi* şi *tubul renal* sau urinifer (fig. 1-15).

Corpusculul renal Malpighi este format din glomerul şi capsula glomerulului (capsula Bowmann).

Tubul renal are o lungime de 30—50 mm, începe de la nivelul glomerulului şi se deschide într-un *tub colector* prin intermediul unei scurte porţiuni de legătură.

Porţiunile tubilor situate în corticală sînt încolăcite şi se numesc *tubi renali contorţi* iar cele situate în medulară şi piramidele Ferrein sînt drepte, rectilinii şi se numesc tubi renali drepţi.

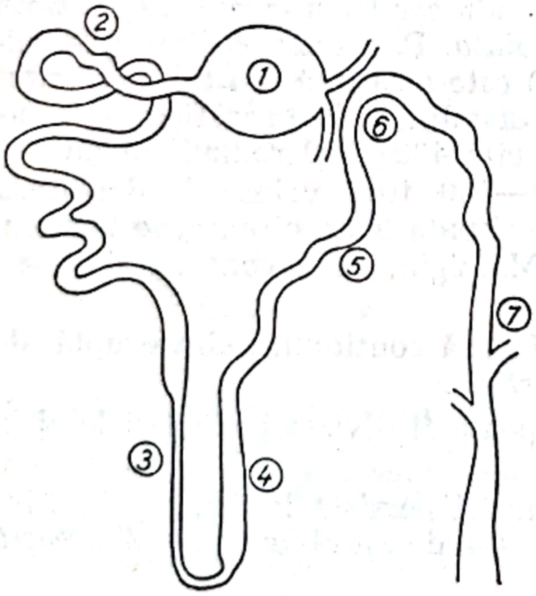


Fig. 1.15. Schema nefronului — dimensiuni:

1. Glomerul; **2.** Tub contort proximal; **3.** Ram descendent ansa Henle; **4.** Ram ascendent ansa Henle; **5.** Tub contort distal; **6.** *Macula densa;* **7.** Tub colector.

	Tub contort proximal	Ansa Henle		Tub-contort distal	Tub colector
		Ram descend.	Ram ascend.		
Lungime (mm)	14—15	4—10	9	4,6—5,2	20—22
Diametru (mμ)	60	14—22	33	20—50	100

Fiecare tub renal are trei segmente (fig. 1-16):

1. *Segmentul proximal sau principal* este format din tubul contort de ordinul I şi tutbul drept. Are o lungime de 15 mm, este gros, cu lumen larg.

2. *Segmentul intermediar* sau segmentul subțire cuprinde porțiunea subțire a ansei Henle. Unei anse Henle i se descriu un braț descendent subțire și un braț ascendent gros.

3. *Segmentul distal* („intermediar“ al autorilor germani) este format din două porțiuni: o porțiune dreaptă, care este partea largă a ramurii ascendente a ansei Henle, situată în medulară, și tubul contort de ordinul II, situat în corticală, în apropierea tubului contort de ordinul I.

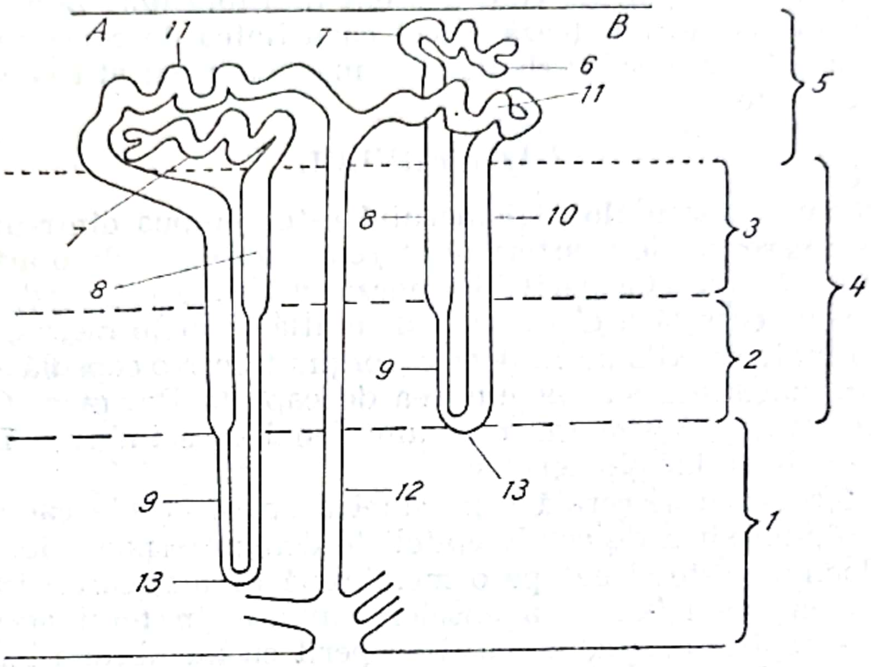


Fig. 1.16. Nefronii corticali (*B*) și juxtamedulari (*A*). Schemă:
1. Medulara internă; **2.** Partea internă a medularei externe; **3.** Partea externă a medularei externe; **4.** Medulara externă; **5.** Corticala; **6.** Corpusculul renal; **7.** Tubul proximal — *pars convoluta;* **8.** Tubul proximal — *pars recta;* **9.** Ansa Henle; **10.** Tubul distal — *pars recta;* **11.** Tubul distal — *pars convoluta;* **12.** Tubul colector; **13.** Bucla în „ac de păr“ a ansei Henle.

Fiecare nefron are o ansă Henle a cărei lungime depinde de poziția glomerulului în cortex. După topografia glomerulilor, în cortex se descriu două populații de nefroni: una situată în apropierea joncțiunii cortico-medulare, formată din *glomerulii juxtamedulari* (fig. 1-16), și una situată în corticala externă, formată din *glomerulii corticali.*

Nefronii corticali au ansa Henle scurtă, cu un segment subțire scurt sau absent și arteriole eferente, de asemenea scurte. Nefronii juxtamedulari au anse Henle lungi, cu un segment subțire ascendent și descendent bine dezvoltat, care pătrunde în medulară. Nefronii juxtamedulari la rinichiul uman sînt în proporție de aproximativ 14%.

După topografia nefronilor, la diferite nivele ale medularei se descriu: o medulară externă, cu o porțiune externă și una internă, și o medulară internă.

Medulara internă conține segmentele subțiri ascendente și descendente ale ansei Henle și tubii colectori, inclusiv ductele Bellini.

Porțiunea internă a medularei externe conține segmentele descendente subțiri și segmentele ascendente groase ale ansei Henle, ca și tubii colectori.

Porțiunea externă a medularei externe cuprinde partea terminală dreaptă a tubilor proximali, ramura groasă ascendentă *(pars recta)* a tubilor distali și ductele colectoare.

Dispunerea componentelor nefronului în această arhitectură are un rol deosebit de important în realizarea funcției de concentrare a urinii, deoarece realizează un sistem de contracurent multiplicator. Lungimea sistemului multiplicator influențează direct capacitatea de concentrare a urinii. Cu cît lungimea anselor Henle este mai mare, cu atît capacitatea de concentrație crește.

GLOMERULUL

Arhitectura glomerulului. Glomerulul este compus dintr-un ghem de anse capilare deservit de o arteriolă aferentă și drenat de o arteriolă eferentă. Ansele capilare încolăcite formează, astfel, o rețea admirabilă.

În regiunea centrală a glomerulului se află celulele mezangiale înconjurate de o matrice. Glomerulul este conținut într-o capsulă epitelială cu pereți dubli, cunoscută sub denumirea de capsula Bowman. Capsula reprezintă, practic, o continuare a tubului renal care îmbracă în deget de mănușă ghemul capilar glomerular.

Foița internă sau viscerală a capsulei acoperă ansele capilare și este alcătuită dintr-un strat de celule epiteliale denumite podocite. Stratul celulelor podocitare este situat pe o membrană bazală, care se aplică și se unește cu membrana bazală a anselor capilare. În felul acesta, fiecare capilar, cu excepția unor zone, va fi acoperit cu membrana bazală.

Epiteliul visceral al capsulei Bowman se continuă la nivelul polului vascular al glomerulului cu foița parietală a capsulei. Aceasta este alcătuită dintr-un strat de celule epiteliale cubice, care privesc către cavitatea capsulară, așezat pe o membrană bazală, ce se continuă cu membrana bazală a tubilor renali. Toate spațiile dintre capilarele acoperite cu epiteliu și foița parietală a capsulei Bowman reprezintă spațiul capsular sau camera de filtrare, în care este primit filtratul glomerular. Endoteliul capilar, membrana bazală și epiteliul visceral alcătuiesc membrana de filtrare.

Glomerulul și capsula Bowman alcătuiesc corpusculul renal Malpighi (fig. 1-17). Diametrul corpusculului renal la adult este de 200—250 μ. Suprafața totală a membranei de filtrare este de aproximativ 1 m². La naștere glomerulii reprezintă aproape 18% din volumul cortexului renal, în timp ce la adult, datorită alungirii tubilor renali, volumul ocupat de glomeruli scade la 8,5%.

Fiecare glomerul are un pol vascular și un pol urinar.

La nivelul vascular al fiecărui glomerul intră cîte o arteriolă aferentă și iese cîte o arteriolă eferentă, în timp ce la nivelul polului urinar epiteliul parietal al capsulei se continuă cu epiteliul tubului urinar (fig. 1-17).

După ce a pătruns în corpusculul renal, arteriola aferentă dă naștere la 3—6 ramuri primare scurte, care se divid în aproximativ 50 de anse capilare. Concepția modernă a introdus noțiunea de *lobul glomerular*, format din capilarele tributare unei singure ramuri primare aferente și drenate într-o singură ramură primară de arteriola eferentă. Se descriu 4—8 lobuli pentru fiecare glomerul, cu o dispoziție asemănătoare feliilor de portocală.

Structura microscopică şi ultramicroscopică a glomerulului. Au fost descrişi 5 constituenţi importanţi ai structurii glomerulare: 1) *celulele endoteliale*, care delimitează lumenul capilarelor; 2) *membrana bazală* a capilarelor; 3) *celulele epiteliale* (podocitele), care îmbracă ansele la suprafaţă; 4) *celulele mezangiale*, care ocupă regiunea centrală a glomerului, umplînd spaţiile dintre ansele capilare împreună cu matricea mezangială; 5) *celulele epiteliului parietal* (fig. 1-17).

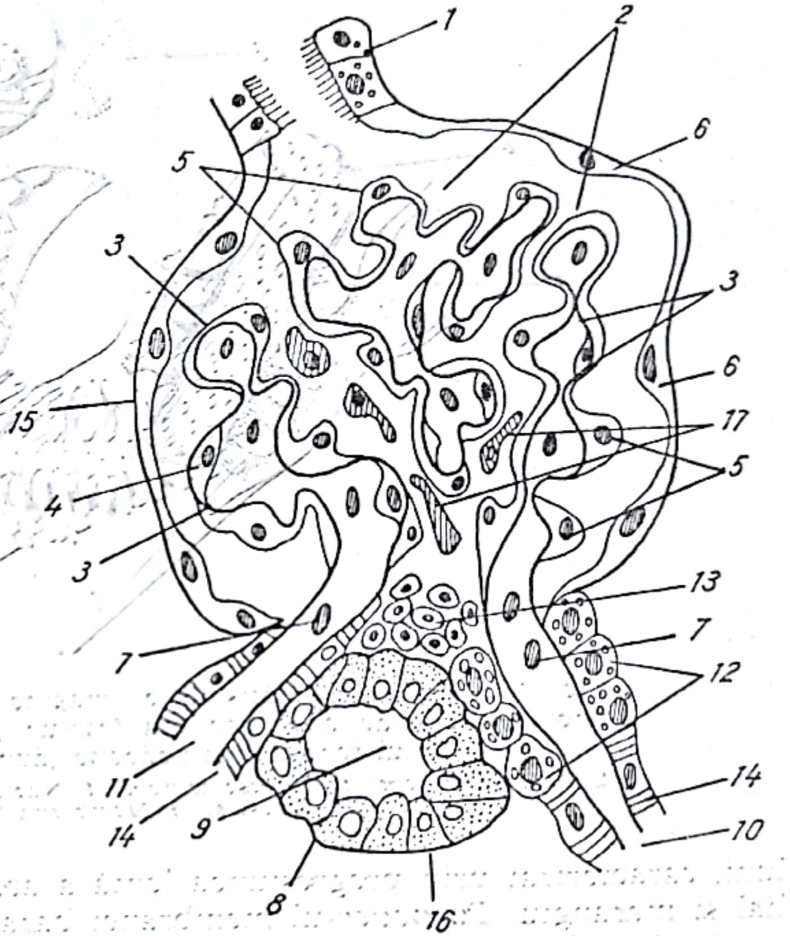


Fig. 1.17. Desen semidiagramatic al corpusculului renal (după Ham):
1. Tub proximal; *2.* Anse capilare; *3.* Membrană bazală glomerulară; *4.* Celulă endotelială capilară; *5.* Podocite (celule ale epiteliului visceral); *6.* Celule ale epiteliului parietal; *7.* Hematii; *8.* Tub distal; *9.* Macula densa; *10.* Arteriolă aferentă; *11.* Arteriolă eferentă; *12.* Celule granulare juxtaglomerulare; *13.* Lacisul; *14.* Celule musculare netede; *15.* Membrana bazală capsulară; *16.* Membrana bazală a tubului distal; *17.* Celule mezangiale intraglomerulare.

1. *Celulele endoteliale* sînt extrem de subţiri, cu nucleu dens şi ovalar şi citoplasma care conţine lizozomi, reticul endoplasmic neted şi granular, mitocondrii, complexe Golgi. La nivelul părţii libere a capilarului, în afara regiunii mezangiale, citoplasma este subţire şi prezintă fenestraţii circulare sau ovalare cu diametrul de 700—800 Å (la om). Sînt păreri controversate dacă aceste fenestraţii au sau nu diafragme. După Clemonte şi Palade aceste diafragme sînt alcătuite dintr-un filtru proteino-polizaharidic înalt permeabil. S-au descris, în apropierea regiunii mezangiale, prelungiri citoplasmatice ale celulelor endoteliale, ce pătrund în lumenul capilar. Numărul acestor falduri celulare este crescut în unele boli glomerulare (fig. 1-18).

2. *Membrana bazală* apare la microscopul optic ca o structură distinctă, colorată intens pe preparatele PAS. Microscopia electronică evidenţiază o structură tristratificată, cu un strat central dens *(lamina densa)* situat între două straturi mai puţin dense, *lamina rara interna* şi *lamina rara externa*. La om, grosimea membranei bazale este de aproximativ

3 000 Å. Cu unele metode de colorație, se pot evidenția anumite tipuri de fibrile, însă nu s-au putut evidenția pori. Compoziția chimică a membranei bazale a fost controversată, dar este sigură prezența colagenului și a glicoproteinelor. S-a demonstrat prezența unui proces continuu de reînnoire a membranei bazale glomerulare *(turnover)*, care durează cîteva

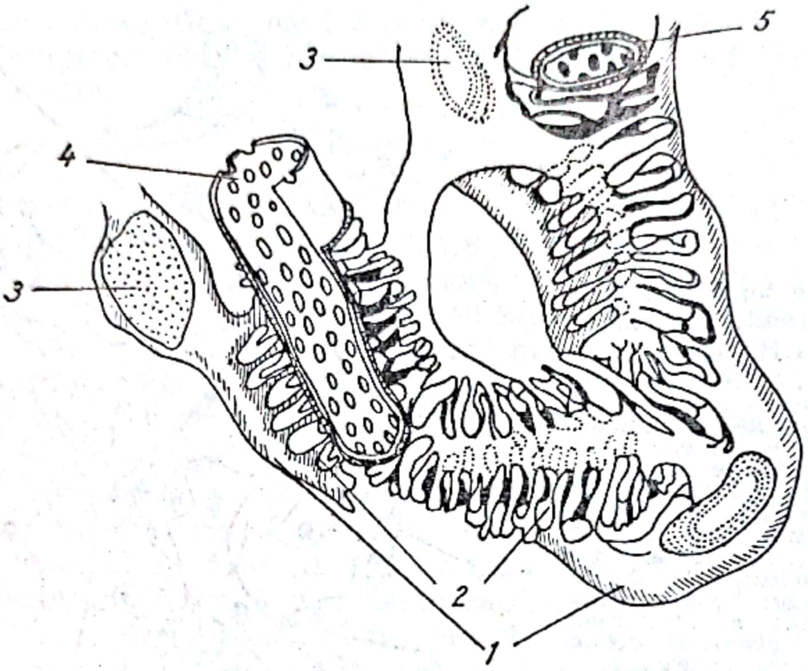


Fig. 1.18. Schemă înfățișînd o imagine tridimensională a unei porțiuni de ansă capilară într-un glomerul cu endoteliul fenestrat și podocite (după Ham):

1. Procese majore; 2. Procese minore; 3. Nucleu de podocit; 4. Endoteliu fenestrat; 5. Membrana bazală.

luni, caracterizat prin progresiunea lentă a acesteia către stratul endotelial și mezangiu. *Turnover*-ul membranei bazale este asigurat de secreția continuă a elementelor constitutive de către celulele epiteliale, cu adăugare de noi straturi la exteriorul membranei bazale și pierderea continuă de material prin suprafața internă. Celulele mezangiale și pericitele intervin prin fagocitarea stratului intern al membranei bazale.

3. *Celulele epiteliului visceral* (podocitele) sînt mai mari decît celelalte tipuri de celule glomerulare și au o configurație particulară.

Ele au o formă stelată și sînt așezate pe fața externă a membranei bazale glomerulare. Membrana lor celulară are o structură trilaminară și o grosime de 90 Å.

Citoplasma este bogată și conține în partea centrală a celulei reticul endoplasmic neted și rugos bine dezvoltat, numeroase vezicule, vacuole, mitocondrii, precum și un sistem fibrilar complex. Acestui sistem i se descriu trei varietăți (Latta, 1970): 1) microtubuli cu diametrul de 200 Å; 2) fibrile orientate întîmplător, cu diametrul de 50—100 Å; 3) fascicule de filamente paralele de 50 Å, asemănătoare cu miofilamentele mușchiului neted. Reticulul endoplasmic are cisterne dilatate și umplute cu un material dens, asemănător membranei bazale glomerulare. Există dovezi că podocitele sintetizează membrana bazală glomerulară, care este într-un continuu *turnover* (Kurtz și Feldman).

Nucleul celulei este situat în porţiunea adiacentă spaţiului urinar.

Din partea centrală lărgită a celulei pornesc o serie de prelungiri, denumite procese primare, majore, sau *trabeculae radiatae* care merg paralel cu peretele capilar, fiind separate de acesta prin spaţiul subpodocitar, umplut cu ultrafiltrat primar. Prelungirile primare învelesc circumferinţa unuia sau, de obicei, a mai multor capilare. Din procesele primare se desprind alte prelungiri cu aspect de piciorușe, iar prelungirile terţiare se numesc pedicele sau procese pediculate (fig. 1-18, 1-19, 1-20).

Pedicelele vin în contact cu membrana bazală a unuia sau mai multor capilare şi se interdigitează cu procesele pediculate ale celulelor vecine. Baza pedicelelor pătrunde în stratul extern al membranei bazale. Între pedicele există un spaţiu îngust, de 250—600 Å, la nivelul membranei bazale, care le separă. Această regiune sub formă de fantă a fost numită *slit por*, sau *filtration slit* (por sub formă de fantă sau fantă de filtrare).

Porul de filtrare este acoperit de o membrană subţire sub formă de diafragm, numită *slit diafragm*, situată la nivelul limitei externe a membranei bazale şi care se extinde perpendicular pe plasmalemele pedicelelor adiacente. Grosimea acestei diafragme este de 60—110 Å, iar structura ei prezintă un filament central longitudinal din care pleacă, de o parte şi de alta, o serie de punţi perpendiculare, ce delimitează spaţii rectangulare (Rodewald şi Karnovsky, 1974). Deoarece punţile alternează în aşa fel încît unei punţi dintr-o parte a filamentului îi corespunde un spaţiu din cealaltă parte, geometria *slit* diafragmei este asemănătoare cu aceea a unui fermoar. Forma şi dimensiunile porilor sînt adecvate pentru a funcţiona ca barieră de filtrare în calea moleculelor mari, cum sînt moleculele proteice. Citoplasma pedicelelor conţine în plus vezicule care pot fi deschise la suprafaţă, cu rol în preluarea proteinelor ce au trecut prin filtrul glomerular, precum şi prelungiri ale filamentelor din corpul celular, cu rol contractil.

Suprafaţa pedicelelor este acoperită de un strat gros, granular, care se întinde şi peste fantele dintre ele. Acest strat reprezintă încă o barieră în calea moleculelor filtratului glomerular, deoarece este alcătuit dintr-o glicoproteină polianionică, ce conţine acid sialic şi poate respinge macromoleculele încărcate electric.

În multe nefropatii cu proteinurie, pedicelele sînt înlocuite de o bandă continuă citoplasmatică, motiv pentru care acest proces a fost considerat ca o fuziune a proceselor pediculate. Se pare, însă, că nu este vorba de o fuziune adevărată a pedicelelor şi că foarte probabil are loc o modificare arhitecturală a acestora, constînd din retracţia unor pedicele şi extinderea celor rămase pe suprafeţe mari ale membranei bazale.

4. *Mezangiul glomerular*, situat în regiunea axială a glomerulului, este alcătuit din celulele mezangiale învelite de o matrice intercelulară spongioasă, cu o structură asemănătoare membranei bazale glomerulare. Celulele mezangiale au formă stelată, cu numeroase prelungiri citoplasmatice. Deşi au fost descrise iniţial ca celule de susţinere a ghemului capilar, studii ulterioare la microscopul optic le-au negat existenţa. Studiile structurale şi funcţionale cu feritină, la microscopul electronic (Farquhar şi Palade, 1962), au dovedit existenţa celulelor mezangiale şi au adus date noi cu privire la structura şi funcţia lor.

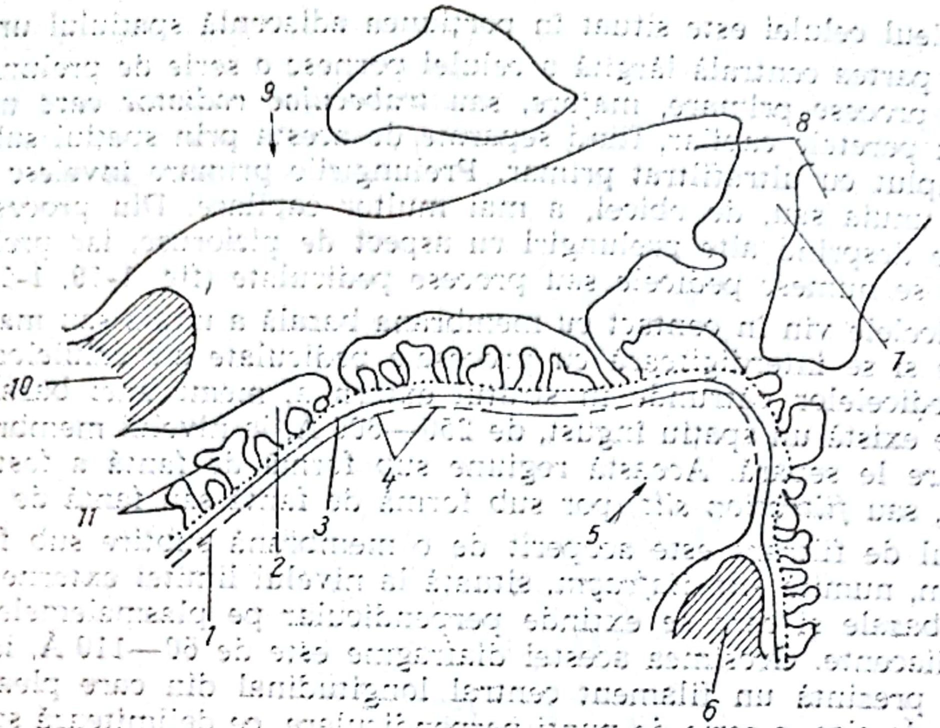


Fig. 1.19. Desen după o secţiune prin capilare glomerulare şi podocite (membrana filtrantă este înfăţişată transversal):

1. Lamina fenestrată; **2.** Spaţiul subpodocitar; **3.** Membrana bazală; **4.** Pori endoteliali; **5.** Lumenul capilarului; **6.** Nucleu al celulei endoteliale; **7.** Spaţiul interpodocitar; **8.** Procese majore; **9.** Spaţiul glomerular; **10.** Nucleu podocitar; **11.** Pedicele.

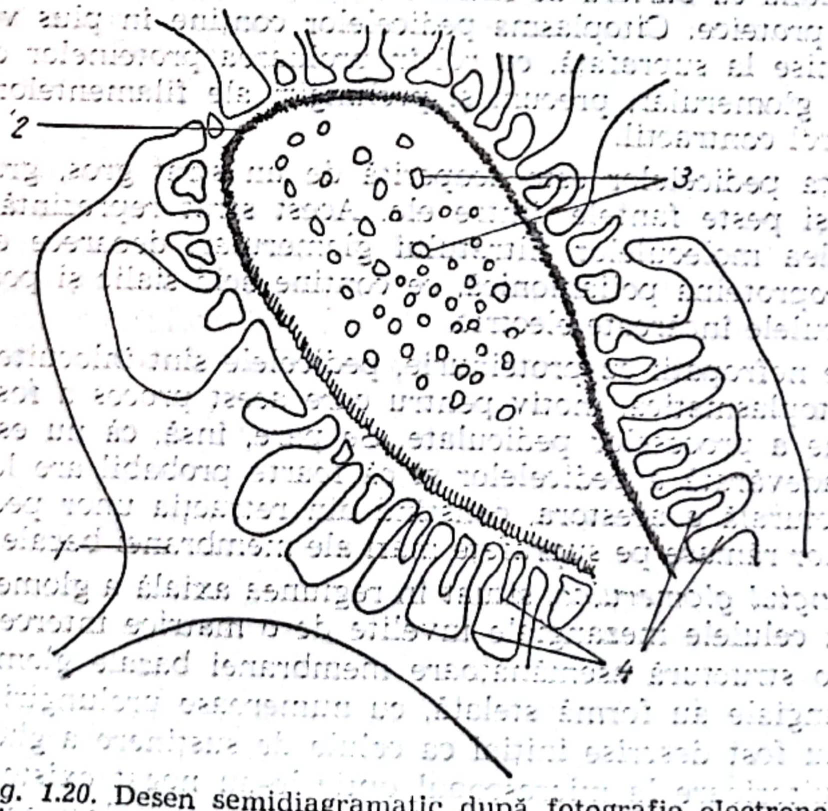


Fig. 1.20. Desen semidiagramatic după fotografie electronomicroscopică a unei secţiuni tangenţiale printr-un capilar glomerular:

1. Proces major al podocitului; **2.** Membrana bazală; **3.** Pori endoteliali; **4.** Pedicele şi procese podocitare minore

În citoplasma lor a fost demonstrată prezența unor filamente cu diametrul de 225 Å, grupate în fascicule. Este posibil ca aceste filamente să fie contractile, deoarece conțin actomiozină (Becker, 1972). Prezența actinei sau a unei proteine asemănătoare cu actina a fost demonstrată și în matricea mezangială, membrana bazală glomerulară și podocite. Contracția acestor filamente din mezangiu și alte componente glomerulare ar putea interveni în controlul fluxului sanguin prin capilarele glomerulare.

Un alt element caracteristic al celulelor mezangiale îl constituie prelungirile citoplasmatice, care se extind în matricea mezangială, între capilare. Celulele epiteliale separă mezangiul de spațiul urinar, cu excepția unor porțiuni în care mezangiul este în contact direct cu membrana bazală glomerulară. În aceste regiuni, mezangiul este separat de lumenul capilar doar prin citoplasma endotelială. S-a demonstrat — la animalele de laborator și mai puțin la om — că prelungirile celulelor mezangiale emit pseudopode în lumenul capilar, de unde pot prelua unele molecule mari.

Între membranele plasmatice ale celulelor mezangiale există joncțiuni cu un rol particular, denumite *gap jonctions* (Pricam și colab., 1974), care permit cuplări metabolice și electrice, astfel încît întreaga masă a celulelor mezangiale se comportă ca un sincițiu.

Natura celulelor mezangiale este controversată. Inițial au fost considerate înrudite cu fibroblaștii (Zimerman, 1929, 1933), dar, ulterior, Latta, Maunsbach și Cook (1962) au sugerat că celulele mezangiale reprezintă continuarea în glomerul a celulelor granulare epitelioide ale aparatului juxtaglomerular, întrucît au fost identificate granule asemănătoare în citoplasma ambelor tipuri de celule. Celulele mezangiale sînt similare și cu celulele musculare netede, datorită prezenței în citoplasma lor a filamentelor de actină.

Au fost discutate 4 posibile roluri ale celulelor mezangiale: 1) produc materialul matricei mezangiale; 2) au proprietăți fagocitare (fixează macromoleculele care pătrund în spațiile intercapilare); 3) au rol de susținere a ghemului capilar; 4) emit pseudopode în lumenul capilar, care ar putea funcționa ca presoreceptori.

5. *Celulele epiteliale parietale* formează împreună cu membrana bazală peretele exterior al capsulei Bowman. Ele se continuă, la nivelul polului vascular, cu celulele epiteliului visceral și, la nivelul polului urinar, cu celulele înalte ale epiteliului tubular. În afară de setul obișnuit de organite celulare, celulele epiteliului parietal conțin o serie de filamente asemănătoare cu cele ale celulelor musculare netede, foarte probabil formate din miozină. În unele boli glomerulare, ca glomerulonefritele rapid progresive, celulele parietale proliferează formînd semilune, care obturează treptat camera de filtrare. Se pare că stimulul pentru proliferare este fibrina sau un alt material proteic înrudit și hematiile prezente în spațiul capsular (fig. 1-17).

Bazele anatomice ale filtrării glomerulare. Substanțele care trec din lumenul capilarului glomerular în spațiul urinar străbat o barieră de filtrare formată din: 1) endoteliul capilar; 2) membrana bazală a capilarului; 3) epiteliul visceral al capsulei Bowman (fig. 1-21).

Prima barieră este reprezentată de endoteliul capilar cu o grosime de 300—1 000 Å. Deoarece endoteliul capilar are fenestrații cu diametrul de 1 000 Å, acesta pare să reprezinte un filtru grosolan, care împiedică doar trecerea celulelor circulante, în timp ce moleculele mari pot trece.

A doua barieră este membrana bazală și, mai ales, *lamina densa*, care reprezintă principalul filtru în calea substanțelor cu greutate moleculară mare. Membrana bazală nu permite trecerea moleculelor a căror rază depășește 60 Å. Ea are o grosime de 3 400 Å și o suprafață de 1,6 ± 0,7 m^2 (Dunnill și Halley, 1973).

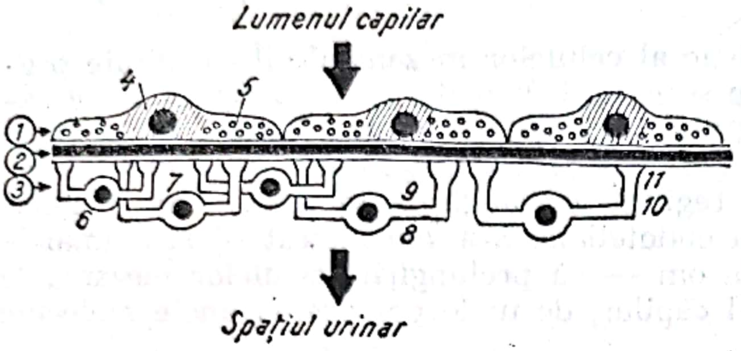


Fig. 1.21. Structura peretelui capilar glomerular (filtrul glomerular):

1. Stratul endotelial intern (*lamina fenestrata*); *2.* Membrana bazală glomerulară (*lamina densa*); *3.* Stratul epitelial extern (stratul podocitar); *4.* Celulă endotelială; *5.* Pori; *6.* Celulă epitelială (podocit); *7.* Spațiul subpodocitar; *8.* Trabeculă; *9.* Spațiul subtrabecular; *10.* Procese pediculate; *11.* Pedicele.

Al treilea filtru este alcătuit din fantele epiteliale (*slit* porii) și stratul polizaharidic care le acoperă. *Slit* porii rețin toate moleculele cu rază mai mare de 44 Å. Din acest motiv ei sînt considerați ca bariera cea mai restrictivă. Dacă privim acești pori ai celulelor epiteliale doar ca un simplu filtru fin ce reține macromoleculele, atunci există o discrepanță între mărimea moleculelor ce sînt reținute (cele cu raza mai mare de 44 Å) și lărgimea fantei care este de 200—300 Å. După lărgimea fantei ar trebui să fie reținute doar moleculele cu raza mai mare de 100 Å. Această discrepanță ar putea fi explicată prin două mecanisme: a) fanta epitelială se îngustează în condiții fiziologice sau diametrul fantei *in vivo* este mai mic decît cel *in vitro,* estimat la țesuturile fixate; b) *in vivo,* fanta conține un gel sau o membrană care leagă moleculele mari sau împiedică trecerea lor prin interacțiune electrostatică sau alte mecanisme ipotetice fizico-chimice. În sprijinul acestei ultime ipoteze vine prezența stratului polizaharidic anionic care acoperă diafragmele fantelor epiteliale.

Cu toate acestea, bazele naturii filtrației glomerulare sînt incomplet cunoscute. Au fost imaginate mai multe mecanisme experimentale de studiu a filtrației glomerulare, folosindu-se substanțe trasoare: feritina (Farquhar și Palade, 1961), globina (Menefee și colab., 1964), hemoglobina (Latta, 1970) și dextranii (Caulfield și Farquhar, 1974).

Principalul filtru în calea moleculelor mari este însă controversat, el fiind reprezentat de membrana bazală, după unii autori, și de *slit* porii epiteliali, după alții. Astfel, prin studii de histochimie electronică, Graham și Karnovsky (1966), Venkatachalam și colab. (1970) consideră bariera de filtrare alcătuită din două straturi: membrana bazală ca filtru grosolan pentru moleculele mai mari de 100 Å și porii celulelor epiteliale (*slit* porii) ca filtru fin și restrictiv pentru moleculele mai mici, cum sînt moleculele de albumină.

Pe de altă parte, Caulfield și Farquhar (1974), folosind dextrani cu G.M. de 32 000, 62 000, 125 000, acordă rolul principal membranei bazale, fără a neglija și celelalte componente: endoteliul ar acționa ca o „valvă“ ce controlează accesul la filtru, epiteliul reabsoarbe proteinele ce trec prin filtru, iar celulele mezangiale au rol de „curățire“, captînd particulele prin endocitoză.

Aparatul juxtaglomerular. Primele observații cu privire la producția unei substanțe vasopresoare de către rinichi au fost făcute de Tigerstedt și Bergmann în 1898. Autorii au demonstrat că extractele din rinichi de iepure cresc presiunea sanguină a iepurilor anesteziați și au denumit *renină* substanța presoare implicată. Între anii 1925 și 1932 au fost descrise trei tipuri de celule aflate în relație cu polul vascular al glomerulului. Goormaghtigh, în 1936, a denumit acest grup celular „aparat neuro-mioarterial juxtaglomerular“ și tot el, în 1937, a considerat aparatul juxtaglomerular ca principalul loc de secreție a reninei.

Aparatul juxtaglomerular (AJG) este alcătuit din trei grupuri celulare distincte: 1) *celulele granulare,* numite și mio-epiteliale, din peretele arteriolei aferente; 2) *celulele lacisului* sau celulele agranulare; 3) celulele porțiunii *macula densa* a tubului distal. Complexul celular al AJG este format din celule diferențiate, cu anumite particularități structurale și funcționale ale structurilor glomerulare situate la nivelul polului vascular în contact intim cu: arteriola aferentă, arteriola eferentă, tubul distal și mezangiul extraglomerular. Pe secțiune, AJG are aspect triunghiular cu două din laturi reprezentate de arteriola aferentă și respectiv eferentă și o a treia latură formată din peretele tubului distal ce privește către hilul glomerulului *(macula densa).* Suprafața triunghiului este umplută cu celulele mezangiului extraglomerular (v. fig. 1-17).

Celulele granulare (juxtaglomerulare, epitelioide, mio-epiteliale Ruyter-Oberling). Pe măsură ce arteriola aferentă se apropie de glomerul își pierde treptat țesutul elastic, iar celulele musculare netede sînt înlocuite de celule epitelioide (juxtaglomerulare), unele avînd în citoplasmă granule sau vezicule omogene (celulele granulare). Celulele granulare propriu-zise sînt în număr de 5—6 pentru fiecare arteriolă aferentă, dar în afară de ele se găsesc în peretele arteriolei aferente și celulele agranulare, precum și multe forme intermediare, împreună cu celulele musculare netede. Acest fapt, precum și prezența miofibrilelor în citoplasma celulelor granulare și agranulare, demonstrează că ele provin din celulele musculare netede. A fost demonstrată de către unii autori prezența celulelor granulare și în peretele arteriolei eferente, motiv pentru care și porțiunea inițială a arteriolei eferente este inclusă în AJG. La microscopul optic, pe colorațiile cu hematoxilină-eozină, celulele granulare sînt greu identificabile. Granulele pot fi evidențiate pe preparatele colorate PAS, sau mai bine metoda Bowie. Celulele granulare sînt mai mult sau mai puțin sferice, voluminoase cu nucleul mare, iar în citoplasmă se găsesc, pe lîngă organitele comune, miofibrile și numeroase granule sferice sau ovale. Au fost identificate cel puțin două tipuri de granule (specifice și nespecifice), dar este posibil ca ele să reprezinte diferite etape de dezvoltare a acelorași vezicule. Granulele specifice sînt ovale sau rotunde, cu un conținut dens, cristalin, osmiofil și omogen, care este foarte probabil forma de depozitare a reninei. Renina este secretată la nivelul reticulului endoplasmic rugos, transportată în complexul Golgi, unde se depozitează sub formă de protogranule, din care se formează granulele specifice.

Granulele nespecifice *lipofuscin-like*, cunosc mai multe etape de dezvoltare, ca și granulele specifice, sînt variate ca număr și dimensiuni în anumite stări fiziologice și cresc în anumite stări patologice.

Celulele lacisului, cunoscute și sub denumirea de celule Goormaghtigh, celulele afibrilare pseudomeissneriene, celule agranulare, celule lacis Oberling și Hatt, se află situate în spațiul conic format din tubul distal, arteriola aferentă, arteriola eferentă, cu vîrful în polul glomerulului.

Această formațiune a fost descrisă de Zimmerman, în 1932, care a denumit-o *polkissen* (perniță polară) și de Oberling și Hatt, în 1960, care au denumit-o *lacis*.

Celulele lacisului sînt mici, rotunde și puține la număr, astfel că la microscopul optic sînt uneori greu de vizualizat dacă secțiunea nu trece prin hilul glomerulului. Ele se aseamănă și se continuă cu celulele mezangiului intraglomerular, motiv pentru care sînt considerate celule mezangiale extraglomerulare. Existența fasciculelor de fibrile fine în citoplasma celulară, similare cu cele găsite în celulele granulare, a ridicat ipoteza originii lor din celulele musculare. Mai mult, Page și McCubbin (1968) sugerează că celulele granulare se pot transforma în celule agranulare.

A fost semnalată și o bogată rețea de fibre nervoase în mezangiul extraglomerular, constituită din fibre adrenergice care însoțesc arteriola aferentă pînă în apropierea celulelor juxtaglomerulare (Barajas, 1964; Nilsson, 1965).

Macula densa, observată prima dată de Golgi în 1889 și descrisă bine de Zimmerman în 1933, este o formațiune specializată a tubului distal, în locul unde acesta intră în contact intim cu hilul glomerulului. Celulele tubului contort distal, situate în apropierea polului vascular, se modifică pentru a forma *macula densa*. Ele devin cilindrice, cu nucleul situat apical, cu majoritatea organitelor așezate sub nucleu, către suprafața bazală a celulei. Microvilii polului apical sînt de obicei absenți. Faldurile membranei celulare ce se află la bază devin mai puțin adînci, în timp ce spațiile intercelulare se măresc. Acest ultim aspect sugerează existența unor procese de transport de apă și sodiu.

Pentru existența unor procese de transport la nivelul polului bazal al celulei pledează și poziția complexului Golgi, situat bazal sub nucleu, spre deosebire de celelalte celule tubulare.

Membrana bazală a maculei densa se continuă cu cea mare înconjoară celulele agranulare și granulare ale regiunii mezangiale extraglomerulare, precum și cu matricea care înconjoară celulele mezangiale intraglomerulare.

Relații structură-funcție. Numeroase studii morfologice și de imunofluorescență au demonstrat că renina este secretată și depozitată de celulele granulare ale AJG.

Astfel, s-a demonstrat existența unei relații între numărul granulațiilor și conținutul în renină al AJG, pe de o parte, și unele situații fiziologice și patologice, pe de altă parte. În condițiile în care activitatea periferică a reninei este crescută, granulaţiile AJG sînt scăzute. La animalele ţinute la regim sărac în sodiu sau cu adrenalectomie, s-a constatat o creştere a granulaţiilor AJG, în timp ce administrarea de sodiu mai mult timp, cu sau fără dezoxicorticosteron acetat, duce la o scădere a granulaţiilor AJG.

Pentru explicarea eliberării de renină de către AJG au fost emise două teorii: teoria maculei densa şi teoria tensioreceptorului.

După prima teorie, *macula densa* este receptorul prin care modificarea compoziţiei lichidului din tubul distal şi mai ales schimbări ale conţinutului în sodiu controlează descărcarea intrarenală de renină. După teoria tensioreceptorului (*stretch*-receptorului), eliberarea de renină este influenţată de modificările în volumul şi tensiunea arteriolei aferente.

După Barajas, variabilitatea contactului dintre componenta vasculară şi tubulară ale AJG ar interveni în controlul eliberării reninei. Cu cît este mai mare contactul dintre cele două componente ale AJG, cu atît este mai scăzută secreţia de renină şi cu cît este mai redus contactul, cu atît mai mare secreţia de renină. Astfel, după teoria *maculei densa* scăderea concentraţiei sodiului în tubul distal ar determina reducerea diametrului tubului şi, în acest fel, şi contactul cu componenta vasculară va fi redus, determinînd creşterea eliberării de renină.

După teoria tensioreceptorului, creşterea volumului vascular arteriolar duce la o creştere a contactului cu *macula densa* şi la o eliberare scăzută de renină, iar scăderea volumului arteriolar va determina, prin relaţie inversă, creşterea eliberării de renină.

TUBII RENALI

Din punct de vedere histologic şi funcţional, fiecare segment al tubului diferă, după cum vom vedea ulterior (fig. 1-22).

Tubul proximal are o lungime de 14 mm şi o lăţime de 65 μ.

Prima parte a tubului are un traiect tortuos, contorsionat în imediata apropiere a propriului glomerul, motiv pentru care se numeşte *pars convoluta,* în timp ce partea a doua are un traiect descendent rectiliniu prin striile medulare.

Pars convoluta este constituită din celule cilindrice aşezate pe o membrană bazală, care o continuă pe cea a capsulei Bowman. Celulele părţii contorte a tubului proximal au anumite caracteristici bine definite (fig. 1-22, 1-23).

La microscopul optic, pe secţiunile de cortex, tubii proximali apar ca singurul tip de imagine între glomerulii cei mai externi şi capsula renală. Deoarece citoplasma celulelor este mai acidofilă şi mai granulată decît a celorlalţi tubi, tubii proximali apar nu numai ca cei mai externi, dar şi ca cei mai bine coloraţi.

Celulele au formă piramidală, cu baza mai largă decît polul apical, prezintă cîte un nucleu rotund ovalar, situat în centrul celulei şi o margine în perie la nivelul polului apical, foarte bine dezvoltată.

Marginea în perie este formată din numeroase invaginaţii ale membranei plasmatice apicale, numite microvili, cu o lungime de 0,1—0,5 μ. Spaţiul dintre microvili este umplut de o matrice glico-proteică, numită glicocalix. La om se apreciază că există 150 microvili pe μm² (Rhodin, 1971). Fiecare microvil are pe secţiune 6—7 filamente de 60 Å diametru, care se implantează în citoplasmă sub polul apical. La microscopia electronică cu *scanning* s-a observat prezenţa, la nivelul marginii în perie, şi a unor regiuni circulare denumite microcratere.

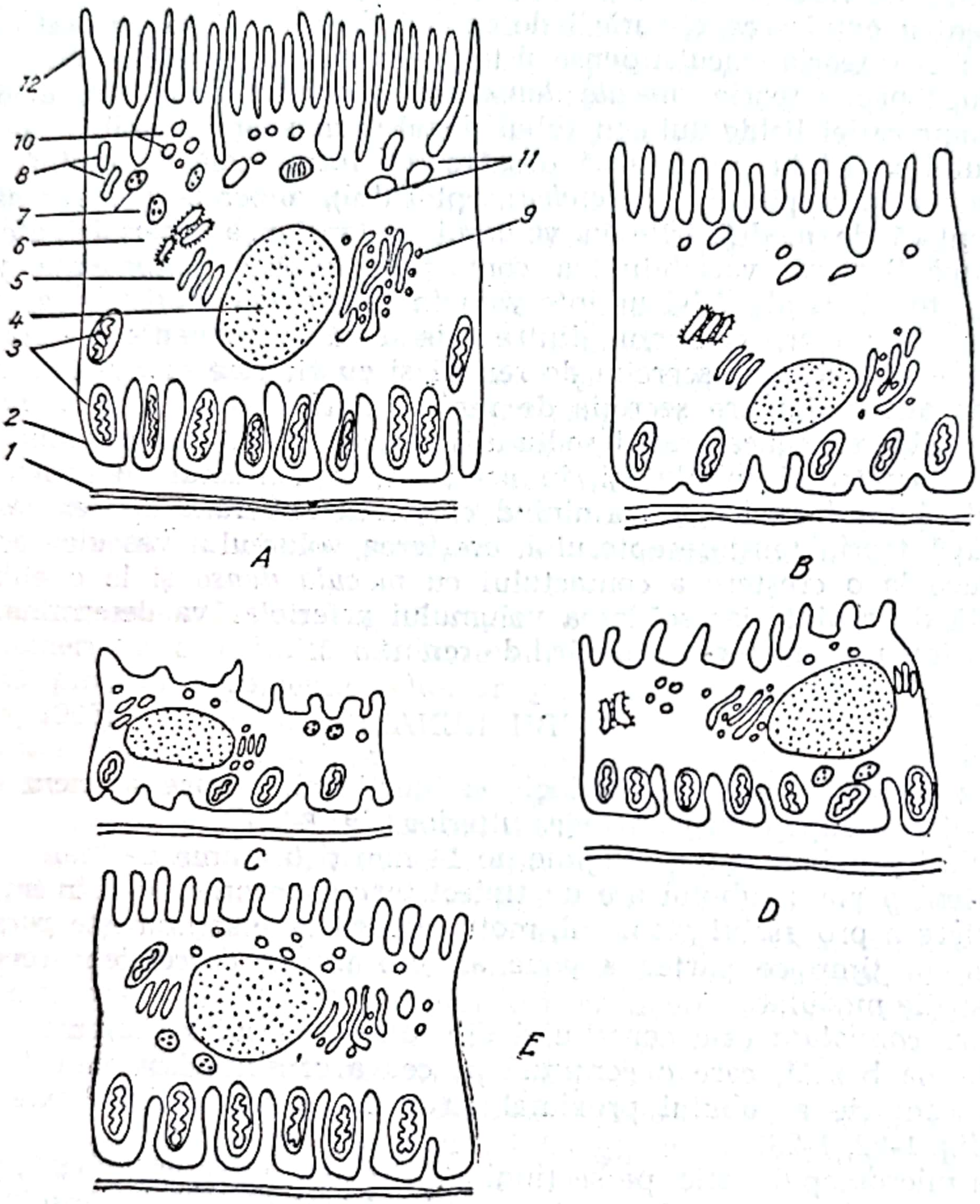


Fig. 1.22. Nefrocitul (schemă): *A.* Nefrocit din tubul proximal, *pars convulta. B.* Nefrocit din tubul proximal, *pars recta. C.* Nefrocit din ansa Henle (porţiunea subţire). *D.* Nefrocit din tubul distal, *pars recta. E.* Nefrocit din tubul distal, *pars convoluta.*

1. Membrana bazală tubulară; 2. Falduri celulare bazale; 3. Mitocondrii; 4. Nucleu; 5. Reticul endoplasmic neted; 6. Reticul endoplasmic rugos; 7. Citosomi; 8. Microtubuli; 9. Complex Golgi; 10. Microvezicule 11. Vacuole; 12. Marginea în perie cu microvili.

O activitate enzimatică intensă a fost dovedită la nivelul membranei plasmatice apicale şi al plasmalemei laterale şi bazale: Mg-ATP-ază, Na-K-ATP-ază, fosfatază alcalină, aminopeptidază, 5'-nucleotidază.

O altă caracteristică a polului apical o constituie prezența unui sistem de tubuli, vezicule și vacuole ale căror trăsături morfologice dovedesc că se formează prin invaginarea plasmalemei apicale și au rol în digestia intracelulară a substanțelor proteice, dar și neproteice, aflate în lumenul tubular (endocitoză). Unele incluziuni sînt de natură lizozomală și conțin hidrolaze acide. Ele sînt reprezentate de citosomi, vacuole autofagice (citosegrosomi) și corpi multiveziculari, toate învelite de o membrană cu o grosime de 90 Å și bogate în fosfatază acidă și arilsulfatază.

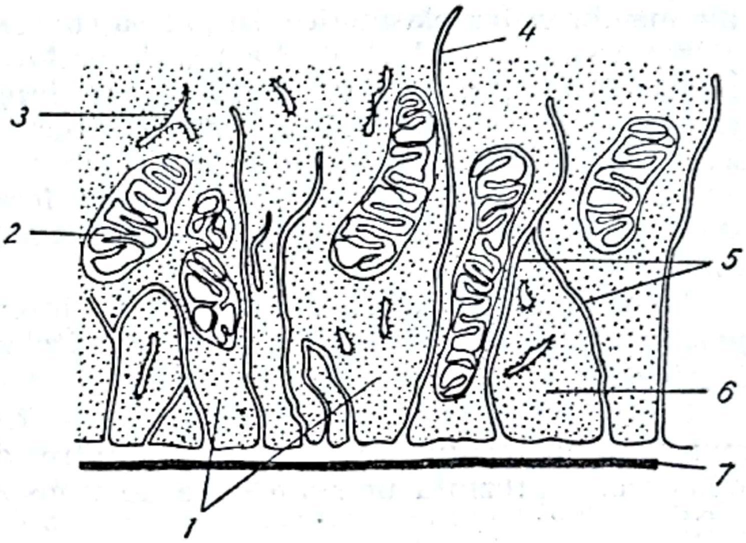


Fig. 1.23. Reprezentare semidiagramatică a porțiunii bazale a celulelor tubului proximal la microscopia electronică:

1. Compartimente citoplasmatice bazale; **2.** Mitocondrie; **3.** Reticul endoplasmic rugos; **4.** Membrană celulară laterală; **5.** Invaginări ale membranei plasmatice de la polul celular bazal; **6.** Ribozomi liberi; **7.** Membrana bazală.

Alte incluziuni citoplasmatice sînt peroxizomii. Ei sînt alungiți, au la exterior o membrană de 65 Å grosime și sînt asociați intim cu reticulul endoplasmic neted și rugos. În peroxizomi au fost evidențiate catalaze, D-aminoacidoxidaze, L-hidroxiacidoxidaze, uricaze. Funcțional, peroxizomii sînt implicați în reducerea oxigenului molecular la apă, în glucogeneză, oxidarea etanolului, a acidului formic și glicolatului și producția de energie.

Aparatul Golgi este bine dezvoltat și se compune din cisterne sau saci cu suprafață netedă, legate de membrane, vezicule și vacuole largi. Colorațiile histochimice demonstrează o activitate enzimatică (fosfataze acide); este posibil ca aparatul Golgi să furnizeze aceste enzime lizozomilor.

Celulele tubului contort proximal mai conțin și cantități importante de reticul endoplasmic neted și granular, numeroși ribozomi liberi și multe mitocondrii alungite, situate vertical, către baza celulei.

Suprafețele laterale și bazale ale nefrocitelor tubului proximal prezintă la microscopul electronic o ultrastructură caracteristică. Din părțile laterale pornesc o serie de prelungiri denumite procese primare, în care pătrund și mitocondrii. Din procesele primare pornesc procese secundare, mai mici în regiunea polului apical și mai mari către bază. Prelungirile secundare laterale și bazale se întrepătrund cu cele ale celulelor vecine, realizînd un sistem complex de interdigitații. Procesele bazale largi fac ca polul bazal al celulei să-și crească suprafața și permit o apropiere intimă a mitocondriilor de membrana plasmatică.

Ca rezultat al interdigitaţiilor prelungirilor laterale şi bazale ale celulelor, apare un compartiment extracelular complex, denumit spaţiul intercelular lateral sau labirintul bazal.

Spaţiul intercelular este compartimentat şi separat de lumenul tubular prin joncţiunile celulare, care reprezintă zone specializate de contact ale membranelor plasmatice. În partea superioară a spaţiului intercelular, către lumenul tubular, se află *zonula occludens,* formaţiune cu structură pentalaminară, care delimitează spaţiul intercelular lateral de lumenul tubular. În partea opusă lumenului tubular, la nivelul membranei bazale, spaţiul intercelular lateral este deschis.

Sub *zonula occludens* se află o altă formaţiune joncţională, numită *zonula adherens* sau joncţiunea intermediară, tot cu structură pentalaminară.

La distanţe variabile de joncţiunea intermediară se află structuri joncţionale septalaminare, cu formă de disc, numite *macula adherens* sau desmozomi.

Un alt tip de joncţiune este reprezentat de *nexus (gap jonctions),* format dintr-un spaţiu de 20 Å situat între două membrane plasmatice opuse; el reprezintă una din căile de transport al ionilor şi moleculelor mici.

— *Relaţii structură-funcţie.* La nivelul tubului contort proximal au loc procesele de reabsorbţie a apei şi sodiului (7/8 din apa şi sodiul filtrat glomerular), clorului, proteinelor filtrate glomerular (în mod normal reabsorbţie de 100%), aminoacizilor, glucozei, calciului, magneziului, bicarbonatului şi fosfatului. Nefrocitele tubului proximal secretă ioni de hidrogen, amoniu şi, în anumite condiţii, acid paraaminohipuric. Nu este de mirare, de aceea, că celulele tubului contort proximal au particularităţi structurale care sînt intim legate de funcţia lor. Dintre acestea fac parte: marginea în perie, a cărei suprafaţă este apreciată la 50—60 μm^2 (pentru nefrocitele ambilor rinichi), faldurile bazale ale plasmalemei intim apropiate de mitocondrii, spaţiul intercelular lateral cu joncţiunile celulare, bogatul echipament enzimatic al plasmalemei laterale şi bazale.

Substanţele pot fi reabsorbite din lumenul tubular în sîngele capilar peritubular prin cel puţin două căi: o cale celulară, cu rezistenţă crescută, care presupune trecerea prin membranele plasmatice laterale şi bazale, şi o cale paracelulară, cu rezistenţă redusă, reprezentată de *zonula occludens* şi spaţiul intercelular lateral (şunt paracelular). Aceste şunturi paracelulare joacă un rol semnificativ în reabsorbţia apei şi soluţilor* din lumenul tubului contort proximal.

Reabsorbţia sodiului este cuplată cu cea a clorului şi a apei. Mecanismul de transport al sodiului, descris de Wardener (în 1969), constă dintr-un transport activ împotriva unui gradient electrochimic din citoplasma celulară în spaţiul intercelular lateral. Suportul mecanismelor de transport prin membrana celulară laterală este format de mitocondrii şi activitatea ATP-azică Na şi K dependentă a membranei celulare bazale şi laterale. De aceea, se consideră că acest transport activ este efectuat de o pompă de sodiu situată de-a lungul plasmalemei laterale şi bazale. Datorită acumulării sodiului în spaţiile intercelulare, acestea devin hipertone (osmolaritatea lichidului din lumenul tubular proximal este egală cu cea a plasmei), fapt ce determină transportul pasiv al apei, prin osmoză, din lumen în spațiul intercelular, direct prin *zonula occludens,* sau din celulă în spațiul intercelular prin membrana plasmatică laterală. Ca urmare a unui gradient de presiune hidraulică, apa și soluții reabsorbiți trec prin membrana bazală tubulară în interstițiu printr-un proces de filtrare. Din interstițiu, apa și soluții trec sub acțiunea gradienților osmotici și hidrostatici în lumenul capilarelor peritubulare. Astfel, prin acest proces se creează un flux continuu și constant de apă și sodiu din lumenul tubular prin citoplasma celulară în interstițiul și capilarele peritubulare. Atunci cînd captarea peritubulară a resorbitului nu se face, apa și soluții trec înapoi, prin spațiul intercelular, în lumenul tubular.

---

* Soluţi (nu soluţii) = solviţi.

Reabsorbția proteinelor care au traversat filtrul glomerular se face prin *endocitoză*. Pocesul a fost studiat de Maunsbach, care a folosit o proteină electronodensă (feritina) plasată în lumenul tubular. Într-o primă etapă, mici cantități de proteină se atașează la suprafața glicocalixului care acoperă celula. Prin *pinocitoză,* substanța proteică intră în celulă sub formă de *vezicule apicale,* care fuzionează una cu alta pentru a forma *vacuole apicale*. Acestea se îndreaptă spre centrul celulei unde se unesc cu lizozomii primari, formînd *heterolizomii* (lizozomii secundari sau citozomii). Hidrolazele acide ale lizozomilor primari digeră materialul ingerat, după care o parte din produșii de digestie trec prin membrana bazală a celulei în țesutul interstițial și, de aici, aminoacizii sînt recuperați în sîngele capilar; reziduurile nedigerate sînt eliminate la nivelul polului apical prin exocitoză, împreună cu structura lizozomală, sub formă de *telolizozomi*. În proteinuriile mari, capacitatea de hidrolizare de către lizozomi este depășită, lizozomii se măresc și apar la microscopul optic sub formă de picături hialine intracelulare.

Printr-un proces asemănător, nefrocitele fagocitează și unele dintre materialele celulare proprii (autofagocitoză): mici cantități de citoplasmă și organite (mitocondrii, ribozomi).

Inițial are loc un proces de separare a unor cantități mici din aceste materii pe suprafețele reticulului endoplasmic neted. În a doua etapă, capetele libere ale acestuia se unesc și delimitează un spațiu cu doi pereți numit *autofagozom*. Lizozomii primari se unesc cu autofagozomii pentru a forma *autolizozomii (citosegrosomii),* după care reziduurile nedigerate sînt eliminate împreună cu structura lizozomilor prin exocitoză.

Reabsorbția glucozei presupune un proces activ la suprafața apicală a membranei, în prezența fosfatazei alcaline.

Pars recta. Epiteliul părții drepte a tubului proximal, deși asemănător cu structură cu cel al părții convolute, prezintă cîteva deosebiri. Celulele cilindrice sînt înlocuite de celule cubice cu un sistem apical de tubuli și vezicule mai puțin complex și mai puține invaginații ale plasmalemei apicale, deși marginea în perie este încă bine dezvoltată. Interdigitațiile laterale și bazale lipsesc, iar mitocondriile sînt așezate neregulat.

— *Relații structură-funcție*. Partea dreaptă a tubului proximal este mai puțin implicată în reabsorbția apei și a sodiului decît *pars convoluta*.

Reabsorbţia proteinelor este de asemenea scăzută, dar în condiţiile în care este depăşită capacitatea de reabsorbţie a tubului contort proximal, ca urmare a unei proteinurii mari, materialul proteic poate fi reabsorbit şi de *pars recta*.

Pe de altă parte, secreţia unor acizi organici, ca acidul paraaminohipuric, de asemenea dependentă de energie, este mai mare de aproape trei ori decît în partea convolută (la tubul proximal de iepure).

Ansa Henle. Tubul proximal se continuă cu ansa Henle, cu un ram descendent subţire, care coboară în medulară, se încurbează şi revine în cortex printr-un ram ascendent gros. Majoritatea nefronilor ai căror glomeruli se găsesc în porţiunea exterioară a cortexului (nefronii corticali) au anse Henle scurte, care nu se extind prea departe în medulară. Nefronii ai căror glomeruli se formează în medulară (nefronii juxtamedulari) au ansă Henle lungă, care coboară mult către vîrful medularei.

Trecerea dintre partea dreaptă a tubului proximal şi segmentul descendent subţire al ansei Henle marchează limita dintre zonele internă şi externă ale medularei externe.

La nefronii cu ansă scurtă, partea descendentă subţire se continuă cu segmentul gros ascendent la nivelul buclei în ac de păr, marcînd limita dintre medulara externă şi medulara internă.

Nefronii cu ansă lungă (aproximativ 14% din nefroni la om) au un segment subţire descendent, care coboară mult în medulara internă şi se continuă după bucla în ac de păr cu un segment ascendent tot subţire; acesta se continuă cu un segment ascendent gros la nivelul limitei dintre medulara internă şi medulara externă.

Segmentul subţire. Lungimea segmentului subţire al ansei Henle la nefronii cu ansă lungă este de 4,5—10 mm. Grosimea segmentului subţire este de 14—22 μ.

Tranziţia dintre partea descendentă a tubului proximal şi segmentul subţire este distinctă, epiteliul cubic al părţii proximale continuîndu-se cu un epiteliu plat, în timp ce diametrul lumenului tubular creşte corespunzător.

La microscopul optic, segmentul subţire este asemănător cu capilarele peritubulare, cu diferenţa că are un lumen mai mare decît cel capilar şi nucleul celulelor tubulare proemină mai mult în lumenul tubular decît nucleii celulelor endoteliale în lumenul capilar. În plus, în capilare se disting hematii. Celulele epiteliale ale segmentului subţire sînt plate, au puţini microvili scurţi la polul apical, un număr redus de mitocondrii, lizozomi şi reticul endoplasmic şi o activitate enzimatică mult mai săracă decît nefrocitele tubului proximal.

Epiteliul segmentului gros ascendent al ansei Henle, care are o structură similară cu cea a epiteliului tubului distal, va fi discutat împreună cu acesta.

— *Relaţii structură-funcţie*. Segmentele subţiri ascendente şi descendente ale ansei Henle au un rol important în concentrarea urinii. Mecanismul concentrării urinii nu este încă pe deplin lămurit, deşi s-a postulat că ansa Henle acţionează ca un sistem de contracurent, fie multiplicator, fie prin schimb. Primul mecanism implică celulele epiteliale ale ansei într-un transport activ al ionilor din lumen în interstiţiu. Al doilea mecanism presupune un proces pasiv de schimb, dependent de presiunea osmotică ridicată a interstițiului în care se află tubul. Prin micropuncții, Wirtz a demonstrat că osmolaritatea țesutului medular crește progresiv de la joncțiunea corticomedulară către papilă, fapt valabil atît pentru plasmă, cît și pentru interstițiu și lichidul tubular. Studiile fiziologice au arătat că lichidul tubular intră izoosmotic în segmentul descendent al ansei Henle, deoarece în tubii proximali se absorb atît apa, cît și sodiul. Pe măsură ce parcurge segmentul subțire descendent al nefronilor lungi, lichidul tubular își crește osmolaritatea progresiv, aceasta devenind maximă în vîrful ansei, datorită transferului pasiv, osmotic, al apei din lumen în insterstițiul hiperton.

Tonicitatea crescută a interstițiului de la joncțiunea cortico-medulară către papilă este explicată prin:

1) transportul activ al ionilor de sodiu și clor din lumenul segmentului ascendent al ansei Henle (subțire și gros) în intersitițiu (ipoteza mecanismului de multiplicare prin contracurent);

2) transferul pasiv al ureei din lumenul tubular în interstițiu (mecanism pasiv de multiplicare prin contracurent propus de Kokko și Rector).

În oricare dintre situații, partea ascendentă a ansei Henle este impermeabilă la apă. Din acest motiv, lichidul tubular intrat hiperton în segmentul ascendent al ansei Henle își scade treptat osmolaritatea, astfel încît la intrarea în tubul distal devine hipoton.

Tubul distal este alcătuit din trei regiuni morfologice distincte: porțiunea ascendentă groasă a ansei Henle *(pars recta)*, *macula densa*, tubul contort distal *(pars convoluta)*.

Pars recta are o lungime de 9 mm și un diametru de 33 μ.

La microscopul optic tubii distali au un diametru aproape egal cu cel al tubilor proximali, cu deosebirea că au un lumen mai larg, datorită înălțimii mai mici a celulelor.

Celulele epiteliale ale părții drepte au mitocondrii orientate perpendicular pe membrana bazală, în număr mai mic față de mitocondriile nefrocitelor proximale, prezintă un nucleu sferic situat central și o citoplasmă cu granulații grosolane, dar mai puțin acidofile decît cele ale tubilor proximali.

Marginea în perie este absentă, deși la microscopul electronic se observă microvili scurți și rari. Intracitoplasmatic se găsește un număr variabil de vezicule delimitate de o membrană. După Rhodin (1971) ar exista o asemănare a veziculelor nefrocitelor distale cu cele ale celulelor parietale gastrice, sugerînd existența unui paralelism funcțional între mecanismul de acidifiere a urinii și mecanismul secreției gastrice acide.

Marginile celulare se pot distinge la microscopul optic, deși există prelungiri celulare laterale care se interdigitează.

Membrana plasmatică a polului bazal are falduri în care pătrund lamele citoplasmatice și mitocondrii, mai puține decît la tubul proximal.

— *Relații structură-funcție*. Segmentul ascendent al ansei Henle este sediul unui transport activ al sodiului și clorului din lumenul tubular în interstițiu, participînd la mecanismul de concentrare a urinii discutat mai sus. Deoarece este impermeabil pentru apă, fluidul tubular iese din *pars recta* hipoton.

Pars convoluta are o lungime de 4,6—5,2 mm și o grosime de 20—50 μ. Ea începe cu *macula densa* și se continuă pînă în zona de tranziție cu tubul colector. Epiteliul acestei porțiuni este asemănător cu cel al segmentului ascendent gros al ansei Henle *(pars recta)*. Celulele epiteliale sînt cuboidale, cu nucleul în poziție mediană, mitocondrii orientate perpendicular pe membrana bazală a tubului și microvili scurți la polul apical, dar fără a forma margine în perie. Sînt prezente și interdigitații în regiunea inferioară bazală, care realizează conexiuni de tip *zonula occludens*. Este absent însă sistemul de tubuli, vacuole și vezicule apicale întîlnit la nefrocitele părții drepte distale.

— *Relații structură-funcție. Macula densa* a fost discutată la aparatul juxtaglomerular.

Ca și *pars recta, pars convoluta* este relativ impermeabilă față de apă. Urina intră în *pars convoluta* hipotonă și iese izotonă, datorită reabsorbției facultative a apei sub acțiunea ADH. Sînt însă discuții dacă reabsorbția apei are loc în acest segment sau în piesa intermediară care face legătura cu tubii colectori. Oricum, studiile morfologice și fiziologice arată că *pars recta* și *pars convoluta* sînt asemănătoare morfologic și reprezintă o unitate structurală și funcțională.

Tot în *pars convoluta* distală și în partea inițială a tubului colector (piesa intermediară) sînt localizate o serie de procese de transport, care concură la reglarea osmolarității, compoziției electrolitice și a acidității urinii: 1) secreția H^+ și reabsorbția bicarbonatului; 2) secreția și reabsorbția K^+; 3) secreția NH_4^+; 4) reabsorbția Na^+ și Cl^-; 5) reabsorbția Ca^{++}; 6) reabsorbția Mg^{++}.

Tubul colector este format din trei regiuni: o regiune corticală, o regiune în medulara externă și una în medulara internă. Porțiunea corticală a tubului colector are trei segmente: 1) segmentul inițial sau piesa de legătură (intermediară) dintre tubul distal contort și tubul colector; 2) un segment arcuat format din unirea mai multor tubuli inițiali; 3) un segment situat în piramidele Ferrein. Porțiunile din medulara internă se termină ca ducte papilare, numite și canale Bellini, ce se deschid la suprafața papilei.

Lungimea tubului colector este de 20—22 mm, iar grosimea sa crește pe măsură ce se apropie de papilă, unde are un diametru de 100—200 μ.

Au fost descrise două tipuri de celule epiteliale ale tubului colector: 1) celulele clare (luminoase) și 2) celulele întunecate.

Celula clară este tipul major de celulă a epiteliului tubului colector. Citoplasma sa este clară, puțin abundentă, cu un conținut sărac în organite: mitocondrii localizate la bază, vezicule în polul apical, aparat Golgi slab dezvoltat, așezat deasupra nucleului. Polul apical prezintă microvili scurți. Celulele sînt bine delimitate între ele și nu au prelungiri citoplasmatice. Celulele clare sînt mai puțin numeroase în segmentele inițiale ale tubilor colectori și predomină pe măsură ce tubul coboară în medulară; în medulara internă ele devin cilindrice și reprezintă singurul tip de celulă.

Celula întunecoasă (celula intercalată) are o citoplasmă densă, bogată în organite celulare. Mitocondriile sînt numeroase, sferice, împrăștiate în toată citoplasma. Polul apical conține numeroase mici vezicule, rare vacuole fluorescente și granule dense, în timp ce la suprafața luminală se găsesc microvili scurţi. Celulele întunecate scad ca frecvenţă pe măsură ce ductul colector coboară în medulară, astfel încît lipsesc în medulara internă. Între celulele tubului colector se află complexe joncţionale de tipul *zonula occludens* şi *zonula adherens*.

— *Relaţii structură-funcţie*. La nivelul tubilor colectori au loc reabsorbţia facultativă a apei, reabsorbţia Na^+ şi Cl^-, secreţia K^+, secreţia NH_4^+.

INTERSTIŢIUL

Ţesutul interstiţial al rinichiului are o dublă origine: atît din capsula fibroasă care înconjoară rinichiul cît şi din teaca de ţesut conjunctiv lax care pătrunde în rinichi, învelind vasele sanguine, limfaticele şi fibrele nervoase. Deşi răspîndit atît în corticală, cît şi în medulară, interstiţiul renal este mult mai bogat în aceasta din urmă.

În cortex se întîlnesc două tipuri de celule interstiţiale (fibroblaşti şi mononucleare) şi un material interstiţial format din fibre de colagen şi fibrile electronodense de lungimi şi diametre diferite.

În medulară se găsesc celule interstiţiale, care predomină, şi un material interstiţial floculent, ce conţine resturi celulare, picături de lipide, colagen, material asemănător cu cel al membranei bazale. Celulele interstiţiale au fost clasificate de Bohman în trei tipuri:

a) Tipul I, cel mai frecvent, este format din celule stelate, alungite, perpendiculare pe axul lung al tubilor şi vaselor, cu numeroase prelungiri ce vin în contact cu tubii şi vasele drepte. Aceste celule conţin lizozomi şi incluziuni lipidice;

b) Tipul II — celule ovalare cu numeroşi ribozomi liberi şi lizozomi, dar fără incluziuni lipidice;

c) Tipul III este reprezentat de pericitele descrise de Moffat-Bulger şi Nagle; au relaţie intimă cu vasele drepte descendente şi se pot insinua între membranele bazale ale acestor vase.

Gall este primul autor care studiază cu ajutorul microsondei electronice a lui Castaing, pusă la punct în 1951, structura chimică a ţesutului renal. El pune, astfel, în evidenţă, în rinichiul normal sau patologic, prezenţa unui anumit număr de elemente minerale cum ar fi: Ca, P, Si, Fe, Al, S.

M. Debray-Sachs, folosind tehnica electroforezei proteinelor tisulare în gel de amidon (pusă la punct de Schwarzmann, Grouchy, Bernsohn şi colab.) a cercetat constituenţii organici ai ţesutului renal. Cu această metodă au fost puse în evidenţă 9 fracţiuni proteice.

Cu ajutorul microdisecţiei nefronului şi pe baza tehnicilor moderne de histoenzimologie s-au evidenţiat în rinichiul normal principalele enzime: fosfataza alcalină (PA), lacticodehidrogenaza (LDH), transaminazele glutamo-piruvică (GPT) şi glutamo-oxalacetică (GOT), glutamodehidrogenaza (GDH), malicodehidrogenaza (MDH) şi anhidraza carbonică (CA). Mai mult încă, în prezent, s-a putut stabili o topografie enzimatică a rinichiului, conform tabelului de mai jos (după Roger) (tabelul 1.1).

În ultimii 20 de ani, a fost studiată activitatea enzimatică a rinichiului în diferite nefropatii, punîndu-se în evidenţă numeroase anomalii enzimatice congenitale sau dobîndite.

Tabelul 1.1.

Enzima	Glomerul	Tub proximal	Tub distal
CA	—	+	+++
PA	±	+++	+
GOT			
GPT	±	++	++
GDH			
MDH	—	++	++
LDH	+	++	++

Cercetările imunologice din secolul nostru au încercat să precizeze constituția antigenică a rinichiului.

S-a ajuns la concluzia existenței unui mozaic de antigene, membrana bazală glomerulară jucînd rolul esențial.

Este de menționat, însă, faptul că nu există o specificitate absolută nici de organ și nici de specie.

Relație structură-funcție. Există dovezi că celulele interstițiale medulare sintetizează prostaglandinele PGE_2 și PGF_2. După Nissen și Bojesen, picăturile de lipide din citoplasma celulelor interstițiale conțin trigliceride cu acizi grași liberi cu lanț lung, a căror principală fracțiune este acidul arahidonic, precursor al prostaglandinelor. Mai mult, a fost identificată în medulara internă și prostaglandinsintetaza. Este foarte probabil ca și alte structuri renale, inclusiv canalele colectoare, să sintetizeze prostaglandine (McGiff, Crowshaw și Itskovitz).

Alte roluri atribuite celulelor interstițiale sînt: fagocitoza, fabricarea matricei interstițiale, activitate contractilă, celule țintă pentru vasopresină.

VASCULARIZAȚIA RINICHIULUI

Arterele renale se desprind aproape în unghi drept din aorta abdominală, imediat dedesubtul arterei mezenterice superioare.

Cea dreaptă, mai lungă datorită poziției aortei, trece înapoia venei cave inferioare, a venei renale drepte, a capului pancreasului și porțiunii descendente a duodenului. Artera renală stîngă, ceva mai sus situată, se găsește înapoia venei renale stîngi, a corpului pancreasului și a venei splenice, putînd fi încrucișată anterior de vena mezenterică inferioară. Cu puțin înaintea hilului, fiecare arteră renală se împarte într-o diviziune anterioară și una posterioară, care mai departe dau 5 artere segmentare (Graves, 1956) care sînt de tip terminal.

Diviziunea posterioară a arterei renale dă artera segmentară posterioară și uneori artera apicală, iar diviziunea anterioară dă celelalte ramuri segmentare. Majoritatea celor 5 artere segmentare se găsesc între vena renală (anterior) și bazinet (posterior); una sau chiar două ramuri se situează, de obicei, retropielic.

Fiecare arteră renală mai dă una sau mai multe ramuri pentru glanda suprarenală și ramuri pentru capsula renală, țesutul perinefretic și treimea superioară a ureterului.

Se descriu numeroase anastomoze ale ramurilor capsulare: cu artera capsulară superioară, ramură din ramura suprarenală a arterei renale, și cu artera capsulară inferioară, ramură a arterei testiculare sau ovariene, cu vase retroperitoneale și, în particular, cu arterele lombare, cu vasele perforante care emerg la suprafața rinichiului. În acest fel, există o circulație colaterală potențială a rinichiului. Demonstrarea radiologică a vaselor capsulare lărgite poate fi un semn de valoare în afecțiunile obstructive ale arterei renale. Arterele renale sînt virtual artere terminale, deoarece exceptînd anastomozele capsulare descrise mai înainte și unele anastomoze în bazinet, fiecare dintre ele reprezintă singura cale de aprovizionare cu sînge a propriului segment. În substanța renală, arterele segmentare nu se anastomozează între ele.

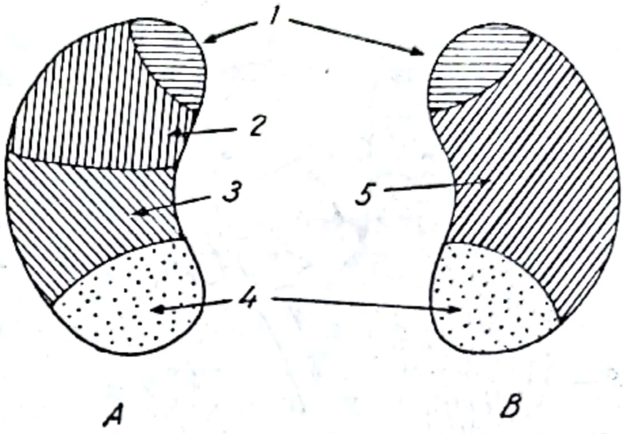


Fig. 1.24. Segmentele vasculare ale rinichiului. [Schemă după Moffat D. B. — The anatomy of the Renal Circulation in Renal Disease (ed. Douglas Black, N. F. Jones), fourth ed., 1979, Blackwel Scientific Publication].
A. Vedere din față. *B.* Vedere din spate.
1. Segmentul apical; *2.* Segmentul superior (anterior); *3.* Segmentul mijlociu (anterior); *4.* Segmentul inferior; *5.* Segmentul posterior.

Artere renale aberante, prezente în 25% din cazuri, iau naștere din aortă, merg paralel cu artera renală principală și pătrund în rinichi prin hil sau direct prin cortex.

Importanța lor este dată de faptul că nu sînt adiționale celorlalte artere, deoarece au un segment din rinichi pentru care reprezintă unica aprovizionare cu sînge.

Ramurile inițiale ale arterelor segmentare dau *artere lobare,* de obicei una pentru fiecare piramidă renală. Fiecare arteră lobară se divide din nou, imediat, înainte de a pătrunde în substanța renală, în 2 sau 3 artere interlobare. Acestea urcă spre cortex pe fiecare parte a piramidei, între lobii renali adiacenți (fig. 1-25).

La joncțiunea dintre cortex și medulară, arterele interlobare se divid dicotomic în *artere arcuate,* care merg într-un plan corespunzător aproximativ joncțiunii cortico-medulare. Denumirea vine de la dispoziția anatomică a vaselor ce se arcuiesc peste bazele piramidelor renale Malpighi. Deși terminațiile arterelor arcuate sînt foarte apropiate una de alta, el nu se anastomozează.

Vasele corticalei. Arterele arcuate suferă cîteva diviziuni și din fiecare ram nou iau naștere *arterele interlobulare,* care urcă în corticală. Ele formează limitele lobului și alternează cu striile medulare, care reprezintă miezul lobulilor.

Arterele interlobulare pot urma o direcție simplă către partea superioară a cortexului sau pot să se ramifice de cîteva ori pe drum, în timp ce altele au un traiect mai tortuos, recurbîndu-se spre medulară o dată sau de două ori înainte de a se îndrepta spre suprafața rinichiului. O parte din arterele interlobulare trec prin suprafața renală ca *ar-*

tere perforante, spre a se anastomoza cu plexul capsular. Arterele perforante pot juca un rol important în dezvoltarea circulaţiei colaterale în cazul unei obstrucţii arteriale. Arterele interlobulare dau ramuri în unghi drept care pătrund imediat în substanţa ce înconjură lobulii (labirintul cortical), sub numele de *artere intralobulare*. Din acestea se desprind arteriolele aferente ale glomerulilor corticali.

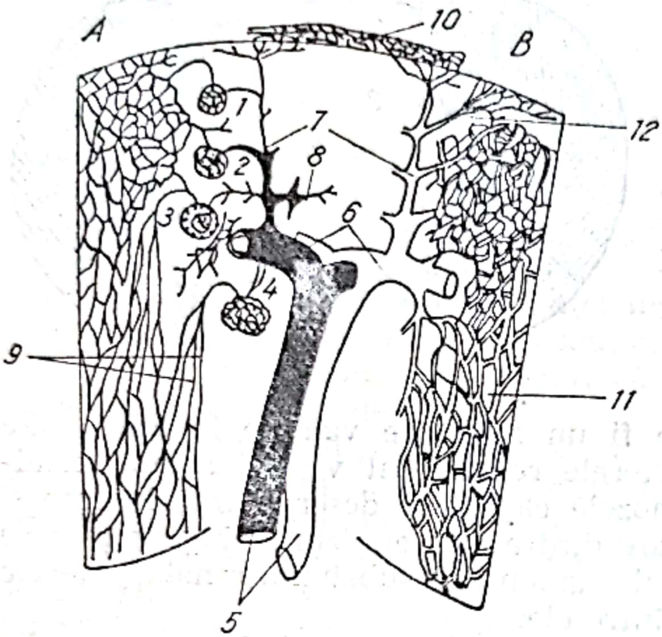


Fig. 1.25. Diagrama paturilor capilare din cortex şi medulară.
A. Artere. *B.* Vene.

1 şi *2.* Glomeruli corticali; *3* şi *4.* Glomeruli juxtamedulari; *5.* A. interlobare; *6.* A. arcuate; *7.* A. interlobulare; *8.* A. intralobulare; *9.* *Arteriolae rectae spuriae*; *10.* Plex capsular; *11.* Plex medular; *12.* Vene stelate.

Arteriolele aferente sînt ramuri colaterale din arterele intralobulare, dar unele din arteriolele aferente juxtamedulare îşi au originea direct din arterele arcuate. A fost discutată prezenţa unor zone constrictoare la originea arteriolelor aferente, mai ales pentru cele juxtamedulare, care ar interveni în acest mod în hemodinamică renală („sfinctere precapilare Clara"). Unii autori consideră că aceste zone, cu rol de sfinctere pe preparatele histologice, ar fi artefacte produse prin îngroşarea peretelui vascular după fixare. Unele animale au însă, la locul de origine al arteriolelor aferente juxtamedulare, cîte o pereche de valvule alcătuite din celule musculare netede. Ele nu au fost demonstrate la om.

Structura peretelui arteriolei aferente este reprezentată de un endoteliu neted, în afara căruia se află o lamina elastică internă înconjurată de unul sau mai multe straturi musculare. În porţiunea distală a arteriolei, către glomerul, structura peretelui se modifică treptat: celulele musculare netede ale mediei devin rotunde şi de aspect epitelioid, multe luînd forma de celule granulare ale aparatului juxtaglomerular, iar ţesutul elastic se reduce şi, în porţiunea terminală a arteriolei, dispare.

Arteriolele aferente ajunse la nivelul glomerulului suferă o primă capilarizare, după care ghemul capilar glomerular drenează în *arteriolele eferente.*

În funcţie de situaţia topografică a glomerulilor, arteriolele eferente au o soartă diferită. Cele de la nivelul zonei juxtamedulare sînt mai lungi şi irigă medulara. Arteriolele eferente ale glomerulilor din cea mai mare parte a cortexului au un traiect scurt după care suferă o a doua capilarizare, ramificîndu-se în capilarele peritubulare. Glomerulii cei mai *tere perforante,* spre a se anastomoza cu plexul capsular. Arterele perforante pot juca un rol important în dezvoltarea circulației colaterale în cazul unei obstrucții arteriale. Arterele interlobulare dau ramuri în unghi drept care pătrund imediat în substanța ce înconjură lobulii (labirintul cortical), sub numele de *artere intralobulare.* Din acestea se desprind arteriolele aferente ale glomerulilor corticali.

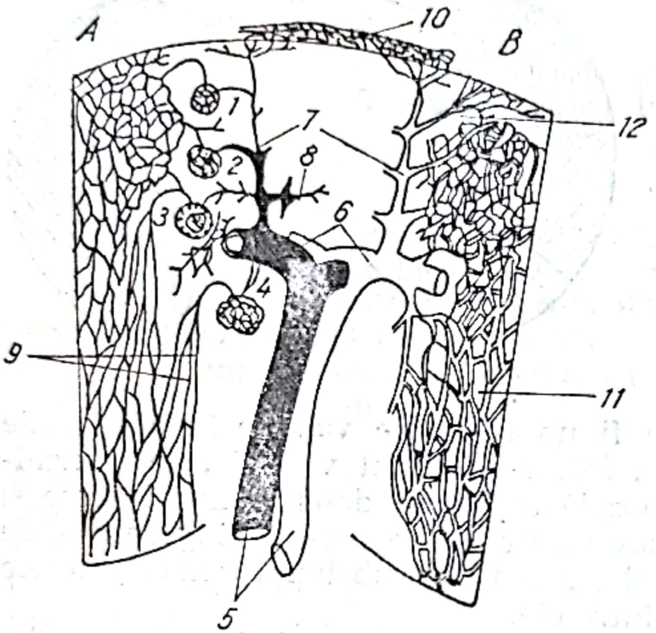


Fig. 1.25. Diagrama paturilor capilare din cortex și medulară.
A. Artere. *B.* Vene.

1 și *2.* Glomeruli corticali; *3* și *4.* Glomeruli juxtamedulari; *5.* A. interlobare; *6.* A. arcuate; *7.* A. interlobulare; *8.* A. intralobulare; *9. Arteriolae rectae spuriae; 10.* Plex capsular; *11.* Plex medular; *12.* Vene stelate.

Arteriolele aferente sînt ramuri colaterale din arterele intralobulare, dar unele din arteriolele aferente juxtamedulare își au originea direct din arterele arcuate. A fost discutată prezența unor zone constrictoare la originea arteriolelor aferente, mai ales pentru cele juxtamedulare, care ar interveni în acest mod în hemodinamică renală („sfinctere precapilare Clara"). Unii autori consideră că aceste zone, cu rol de sfinctere pe preparatele histologice, ar fi artefacte produse prin îngroșarea peretelui vascular după fixare. Unele animale au însă, la locul de origine al arteriolelor aferente juxtamedulare, cîte o pereche de valvule alcătuite din celule musculare netede. Ele nu au fost demonstrate la om.

Structura peretelui arteriolei aferente este reprezentată de un endoteliu neted, în afara căruia se află o lamina elastică internă înconjurată de unul sau mai multe straturi musculare. În porțiunea distală a arteriolei, către glomerul, structura peretelui se modifică treptat: celulele musculare netede ale mediei devin rotunde și de aspect epitelioid, multe luînd forma de celule granulare ale aparatului juxtaglomerular, iar țesutul elastic se reduce și, în porțiunea terminală a arteriolei, dispare.

Arteriolele aferente ajunse la nivelul glomerulului suferă o primă capilarizare, după care ghemul capilar glomerular drenează în *arteriolele eferente.*

În funcție de situația topografică a glomerulilor, arteriolele eferente au o soartă diferită. Cele de la nivelul zonei juxtamedulare sînt mai lungi și irigă medulara. Arteriolele eferente ale glomerulilor din cea mai mare parte a cortexului au un traiect scurt după care suferă o a doua capilarizare, ramificîndu-se în capilarele peritubulare. Glomerulii cei mai superficiali își trimit arteriolele eferente la suprafața rinichiului unde se ramifică în capilare sub formă radiară. Din acest motiv ele se numesc „vase stelate“ *(Quellpunkte)*. Situația superficială a acestora oferă posibilitatea de a se măsura prin micropuncții presiunea din sîngele postglomerular. Cel mai superficial strat al cortexului *(cortex corticis)* este lipsit de glomeruli, fiind aprovizionat cu sînge din aceste vase ascendente.

Peretele arteriolelor eferente este alcătuit din endoteliu și unul sau mai multe straturi de celule musculare netede, avînd o grosime mai mică decît peretele arteriolei aferente.

Arteriolele eferente din diferite părți ale cortexului aprovizionează paturi capilare diferite.

Cele provenite din glomerulii corticali externi se continuă cu cîte un plex capilar peritubular, sub formă de rețea tridimensională, ce înconjură în cortex tubii contorți proximali și distali. Există, astfel, în circulația corticală renală principală două seturi distincte de capilare în serie: glomerular și tubular, unite de arteriolele eferente. Au fost descrise și ramuri aglomerulare ale arterelor interlobulare ce se divid direct în capilarele peritubulare, numite arteriolele Ludwig; existența lor a fost contestată de unii autori.

În dreptul medularei, plexul capilar este dispus longitudinal în jurul ansei Henle și a tubilor colectori corticali, după un *pattern* similar cu cel medular.

Dispoziția și structura peretelui capilarelor peritubulare joacă un rol foarte important în fiziologia tubilor renali și, în special, în reabsorbția apei, sodiului și clorului.

Între capilarele peritubulare și tubi există o relație strînsă, tubii proximali și distali fiind separați de endoteliul capilar numai prin membrana bazală.

Vasele medularei. Se descriu două populații de glomeruli: una alcătuită din glomerulii corticali, ale căror arteriole eferente irigă corticala și alta alcătuită din glomerulii juxtamedulari, ale căror arteriole eferente irigă medulara.

Arteriolele eferente ale glomerulilor juxtamedulari încep, de obicei, în sediul cortical al vaselor arcuate, astfel încît pentru a ajunge în medulară fac mai întîi un arc de cerc pe lîngă aceasta. În regiunea vaselor arcuate după ce dau mai întîi ramuri mici la plexul capilar subcortical, arteriolele eferente ale glomerulilor juxtamedulari se desfac într-un fascicul de *vase drepte descendente*. Aproximativ 5% din glomerulii juxtamedulari au cîte două arteriole eferente.

Arteriolele eferente ale glomerulilor juxtamedulari diferă de cele ale glomerulilor corticali prin faptul că sînt mai lungi, au un perete mai gros, cu o medie musculară bine dezvoltată, formată din 2—3 straturi de celule, iar endoteliul este relativ gros și nefenestrat. În afara mediei, sînt fascicule de fibre nervoase amielinice, puțini fibroblaști și fibre de colagen, care separă arteriolele de tubii renali înconjurători. Aceste arteriole pot controla fluxul sanguin medular datorită dispoziției celulelor musculare netede sub formă de sfincter. În același mod, arteriolele eferente ar putea modifica și rata de filtrare glomerulară, prin schimbarea rezistenței postglomerulare.

Vasele drepte (vasa recta) provin din ramificarea arteriolelor eferente ale glomerulilor juxtamedulari. Deoarece fiecare arteriolă eferentă se desface într-un fascicul de 15—25 vase drepte descendente, se produce o creştere importantă a suprafeţei de secţiune a vaselor care intră în medulară. Vasele drepte descendente sînt dispuse în mănunchiuri, fiecare mănunchi cuprinzînd 30—35 de ramuri descendente provenind de la mai multe arteriole eferente. În zona subcorticală şi în straturile externe ale medularei externe, peretele vaselor drepte descendente este format dintr-un endoteliu înconjurat de un singur strat de celule musculare netede.

În restul medularei externe, vasele drepte descendente sînt strîns amestecate cu vasele drepte ascendente. La acest nivel, structura peretelui lor se schimbă: endoteliul vaselor drepte descendente este similar cu cel al arteriolelor eferente (endoteliu relativ gros, nefenestrat, aşezat pe o membrană bazală).

În schimb, endoteliul vaselor drepte ascendente este mai subţire şi fenestrat, asemănător cu cel al capilarelor peritubulare.

Vasele drepte aflate la periferia fasciculelor vasculare se desprind la nivelul medularei externe pentru a forma un plex capilar mai dens decît cel cortical. Unele din aceste vase, după un traiect descendent se reîntorc către corticală, după care fac o ansă schimbîndu-şi direcţia către medulară, unde se capilarizează.

Din acest motiv, aspectul acestor vase pe secţiune este comparat cu forma unui ac de păr. Vasele descendente care nu se capilarizează în medulara externă coboară în medulara internă, unde formează un plex capilar ale cărui anse sînt dispuse longitudinal, în paralel cu tubii situaţi la acest nivel.

Endoteliul capilarelor medularei este subţire şi fenestrat.

Căile vasculare aglomerulare ale medularei (fig. 1-26). Unele din vasele drepte descendente se desprind direct din arterele arcuate sau din arterele interlobare. Ele au fost numite de vechii histologi *arteriole* sau *vase drepte adevărate (vasa recta vera)*, spre a le deosebi de celelalte vase drepte, care îşi au originea în arteriolele eferente, numite *arteriole* sau *vase drepte false (vasa recta spuria)*.

Studiile ulterioare ale rinichiului uman prin angiografie şi preparate histologice au arătat că vasele drepte adevărate sînt cel mai adesea rezultatul unor procese patologice.

Ljungqvist (1962) a demonstrat, în alterările renale severe din hipertensiunea arterială, că cea mai mare parte a irigaţiei medulare se face prin aceste vase drepte adevărate, pe care este preferabil să le numim aglomerulare. Mai mult, Ljungqvist şi Lagergren (1962) au găsit resturi de glomeruli ataşaţi la cea mai mare parte dintre vasele aparent aglomerulare. În plus, aceste vase aglomerulare nu au strat muscular, exceptînd originea lor, motiv pentru care denumirea de arteriolă nu este corectă Din aceste motive este preferabil să se folosească termenul *vase drepte* în loc de arteriole drepte, adevărate sau false.

Pe de altă parte, a fost descrisă şi existenţa unor şunturi glomerulare între arteriola aferentă şi arteriola eferentă, la glomerulii juxtamedulari. Aceste şunturi reprezintă o cale continuă de-a lungul polului vascular între arteriola aferentă şi cea eferentă, capilarele ramificîndu-se din arteriola aferentă sau din vasul de legătură. Ljungqvist (1964), pe un studiu făcut pe 180 de rinichi umani normali și bolnavi, a demonstrat prezența șunturilor glomerulare la majoritatea glomerulilor juxtamedulari și absența lor în zona corticală. Takazakura (1972) a arătat că frecvența șunturilor crește cu vîrsta.

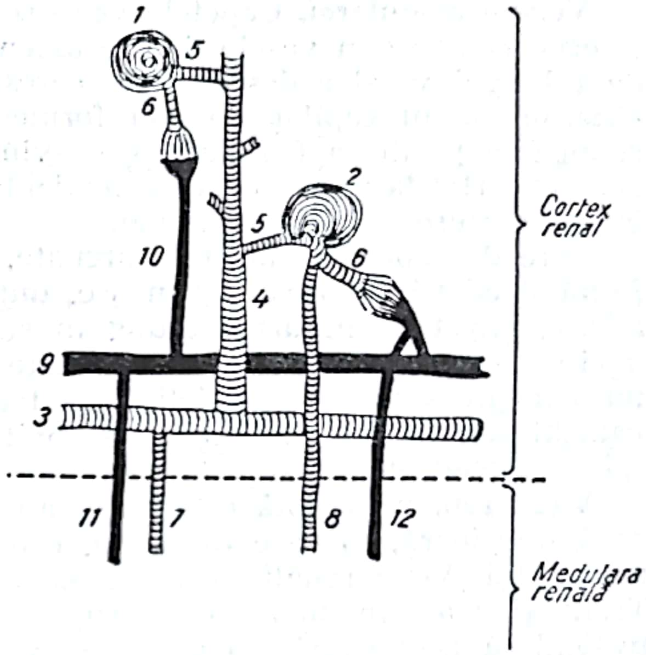


Fig. 1.26. Schema circulației renale: **1.** Glomerul superficial; **2.** Glomerul profund; **3.** Artera arcuată; **4.** Artera interlobulară; **5.** Arteriola aferentă; **6.** Arteriola eferentă; **7.** *Vasa recta vera*; **8.** *Vasa recta spuriae*; **9.** Vena arcuată; **10.** Vena interlobulară; **11.** Vena dreaptă adevărată; **12.** Vena dreaptă falsă.

În nefropatiile care se însoțesc de degenerare glomerulară (glomerulonefrite, rinichiul hipertensiv) aceste șunturi sînt mai frecvente decît ar fi de așteptat pentru vîrsta respectivă.

Fasciculele vasculare ale medularei externe au fost mai puțin studiate la om. La rozătoare, partea centrală a fasciculelor este alcătuită din vase drepte descendente și ascendente, care sînt separate unele de altele doar prin membrana lor bazală și celulele perivasculare. La periferia mănunchiurilor vasculare, vasele drepte ascendente alternează cu părțile descendente ale ansei Henle, ce aparțin nefronilor scurți. Glomerulii juxtamedulari au anse Henle lungi situate împreună cu tubii colectori în afara fasciculelor vasculare. Nu se știe dacă organizarea fasciculelor vasculare ale rinichiului uman este asemănătoare cu aceea a animalelor de studiu. Aranjarea anatomică a vaselor drepte ascendente și descendente are un rol deosebit de important în funcția de concentrare a urinii. Deoarece nu s-a demonstrat existența unor limfatice în medulară, este foarte probabil că apa, care trece din tubii colectori și părțile descendente ale ansei Henle în interstițiul medular, este îndepărtată din medulară pe calea vaselor ascendente. Pentru ca interstițiul medular să-și mențină osmolaritatea înaltă, este necesar ca vasele ascendente să aibă un lumen mai mare și să fie mai numeroase decît vasele descendente. Aceste condiții sînt prezente la rinichiul de hamster, la care Marsh și Segel (1971) au găsit un raport de 1,71 : 1 între numărul de vase ascendente și cel al vaselor descendente și de 1,35 : 1 între diametrul vaselor ascendente și cel al vaselor descendente.

Venele corticalei. Capetele venoase ale plexului peritubular drenează în venele interlobulare ce însoțesc arterele cu același nume.

Straturile superficiale ale cortexului drenează pe alocuri în zona subcapsulară, formînd vene care merg paralel cu suprafaţa rinichiului şi converg din toate direcţiile către unele vene interlobulare, formînd venele stelate, vizibile cu ochiul liber la suprafaţa rinichiului. Venele stelate nu se anastomozează cu vasele capsulare.

Venele medularei. Capetele venoase ale plexului capilar al medularei interne converg în vasele drepte ascendente, care se adună în fascicule de-a lungul vaselor descendente corespunzătoare. La nivelul medularei externe plexul capilar de aici formează noi vase ascendente, care se adaugă la periferia fasciculelor ce vin din medulara internă. În regiunea subcorticală vasele drept ascendente drenează în venele arcuate, care însoţesc arterele cu acelaşi nume.

Spre deosebire de arterele arcuate, venele arcuate se anastomozează formînd adevărate arcade venoase, după care drenează în venele *interlobare*. Acestea din urmă ajung în sinus, se unesc la nivelul calicelor mici şi formează o reţea venoasă foarte variată. Acestei reţele i se descriu un trunchi anterior, prepielic, un trunchi posterior, retropielic şi un trunchi intermediar. Ramurile acestor trunchiuri venoase se unesc pentru a forma *vena renală*.

Vena renală dreaptă este mai scurtă decît cea stîngă, deoarece vena cavă inferioară, în care drenează, este situată în dreapta planului medio-sagital. Vena renală stîngă trece înaintea aortei, înapoia muşchiului Treitz şi a arterei mezenterice superioare, primeşte în traiectul ei vena testiculară (sau ovariană) stîngă şi vena suprarenală stîngă, după care drenează în vena cavă inferioară.

Limfaticele rinichiului. Datele cu privire la vascularizaţia limfatică a rinichiului sînt contradictorii.

În mod cert, nici glomerulii şi nici medulara nu au limfatice. Kriz şi Dietrich au descris capilare limfatice în aria arterelor interlobulare, care drenează în vasele limfatice arcuate, situate la nivelul joncţiunii cortico-medulare. Acestea drenează în vasele limfatice interlobulare care merg către vasele limfatice hilare.

O a doua reţea limfatică a fost descrisă în zona subcapsulară. Plexul superficial subcapsular comunică cu limfaticele corticale.

Un al treilea plex limfatic se află în capsula adipoasă a rinichiului şi este anastomozat cu cel subcapsular.

Peretele vaselor limfatice interlobare este alcătuit dintr-un endoteliu fără membrană bazală. Toate cele trei plexuri limfatice drenează în ganglionii juxtaaortici, situaţi la originea arterei renale.

INERVAŢIA RINICHIULUI

Nervii rinichiului provin din plexul celiac cu contribuţia adiţională a plexului mezenteric superior, hipogastric superficial, splanhnic superior.

Există atît fibre adrenergice cît şi fibre colinergice.

Distribuţia fibrelor nervoase urmează pe cea a arterelor. Fibrele nervoase ajung la nivelul celulelor musculare netede ale arterelor arcuate şi interlobare şi arteriolelor aferente şi eferente ale aparatului juxtaglomerular. Tubii şi glomerulii nu au inervaţie.

2

FIZIOLOGIA RENALĂ

Rinichiul este considerat obişnuit doar ca principal organ al excreţiei, avînd funcţia de a epura din plasmă şi a elimina în urină diferite substanţe endogene nevolatile, inutilizabile sau chiar toxice, rezultate ale metabolismului celular, în special al celui proteic, precum şi diverse substanţe exogene introduse în organism pe diverse căi. Pe baza doar a acestei funcţii, activitatea renală apare ca extrem de neeconomică, deoarece prin glomeruli filtrează zilnic aproximativ 180 l lichide, cantitate de 100 ori superioară volumului urinii definitive, şi, apoi, străbătînd diversele segmente tubulare, ultrafiltratul glomerular este supus unor complexe procese de reabsorbţie şi secreţie. Apare greu de acceptat că, pentru excreţia a 20—30 g uree, a cîtorva grame de sare şi a unor cantităţi şi mai mici din alţi constituenţi urinari este nevoie de un consum energetic atît de ridicat, rinichii, care reprezintă doar 0,5 din greutatea corporală, utilizînd pentru metabolismul lor aerob 8% din totalul de O_2 consumat zilnic de întregul organism. Rinichii nu au doar funcţia de a excreta anumite substanţe în exces, neutilizabile sau nocive — proces care se realizează prin ultrafiltrare fără consum energetic — ci, prin capacitatea de a elimina cantităţi variabile de urină cu un conţinut adecvat de diverşi constituenţi solviţi, îndeplinesc multiple funcţii de reglare de importanţă fundamentală pentru homeostazia umorală. Astfel, prin interrelaţiile complexe dintre ultrafiltrare, reabsorbţie şi/sau secreţie, rinichii controlează concentraţia plasmatică a unor ioni cu roluri deosebit de importante (Na^+, K^+, Ca^{2+}, HCO_3^-, HPO_4^{2-} etc.) şi a unor constituenţi neionizaţi (glucoză, aminoacizi, uree, acid uric etc.), substanţe necesare metabolismului energetic şi plastic şi produşi inutilizabili ai catabolismului celular. Prin capacitatea de a elimina apă în exces faţă de substanţele solvite, sau invers de a elimina un exces de substanţe solvite faţă de apă, rinichii au o contribuţie esenţială la menţinerea în limite normale a presiunii osmotice a lichidelor extracelulare şi a plasmei (izotonia). Prin capacitatea de a elimina urini cu osmolalitate variată, rinichii deţin un rol fundamental în menţinerea homeostaziei ionice a lichidelor extracelulare şi a plasmei (izoionia), iar prin controlul eliminărilor urinare de sare rinichii reglează volumele lichidelor organismului şi mai ales volumul sanguin (izovolemia), care depind direct de conţinutul în Na^+ şi de bilanţul sodic al organismului. Prin controlul raportului dintre secreţia şi excreţia de H^+ şi regenerarea şi recuperarea de HCO_3^-

rinichii dețin un rol fundamental în menținerea echilibrului acido-bazic (izohidria).

Rinichii au și o serie de funcții endocrine, mai recent descoperite și studiate. Astfel, rinichii au o pondere importantă, poate mult mai importantă decît se apreciază curent, în reglarea tensiunii arteriale sistemice, pe de o parte, prin controlul volemiei, dependent în mare măsură de eliminările urinare hidrosaline, și, pe de altă parte, prin controlul tonusului vascular, atît prin secreția de factori presori, dintre care cel mai cunoscut este renina — enzima declanșatoare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron — și inactivarea substanțelor presoare de proveniență extrarenală, cît și prin secreția de substanțe depresoare, mai studiat pînă în prezent fiind sistemul kalicreină-chinine, intim corelat cu secreția unor prostaglandine cu acțiune vasodilatatoare. Rinichii sintetizează de asemenea un factor eritropoietic care, acționînd asupra unui substrat globulinic sintetizat de ficat, generează eritropoietina, principalul factor umoral care adaptează permanent eritropoieza la necesitățile de O_2 ale țesuturilor. Mai recent s-a descoperit că rinichii au un rol important și în metabolismul fosfo-calcic, fiind sediul sintezei celui mai activ compus al vitaminei D $[1,25(OH_2)CC]$, care controlează diversele etape ale metabolismului calciului și, prin acesta, și pe cel al fosfaților.

Multiplele funcții ale rinichilor explică incompatibilitatea supraviețuirii în cazul dublei nefrectomii (bineînțeles dacă nu se instituie dializa), precum și multiplele și variatele manifestări clinice ce se instalează în insuficiențele renale acute și cronice.

FORMAREA URINII

Rolurile rinichiului în menținerea homeostaziei anumitor constituenți plasmatici și a volumului, tonicității și reacției lichidelor extracelulare se realizează prin modificări corespunzătoare ale cantității și compoziției chimice urinare. Formarea urinii este un proces extrem de complex, rezultat al acțiunii a 3 mecanisme principale: ultrafiltrarea, reabsorbția și secreția. Concepția actuală asupra mecanismelor de formare a urinii este rezultatul unor cercetări multiple. Bowman (1842), descriind structura glomerulului și continuitatea spațiului capsular cu lumenul tubular, a emis ipoteza că glomerulii ar filtra apa plasmatică, iar substanțele dizolvate ar fi adăugate prin procese de secreție tubulară. Ludwig (1844) a susținut că glomerulul acționează ca un filtru, care permite trecerea tuturor constituenților plasmatici, mai puțin proteinele, iar în tubi ar avea loc concentrarea urinii prin reabsorbția apei. Cushing (1917) consideră că formarea urinii este rezultatul ultrafiltrării plasmatice, ultrafiltratul, lipsit de proteine, suferind în tubi o reabsorbție constantă și invariabilă „indiferent de necesitățile de moment ale organismului". Marshall și colab. (1923) preconizează participarea proceselor de secreție tubulară în cadrul mecanismelor de formare a urinii.

Verificarea diverselor ipoteze și stabilirea importanței mecanismelor implicate în formarea urinii începe odată cu introducerea metodei *clearance*-urilor (Rehberg, 1926, H. Smith, 1937, Shannon, 1936—1939), care efectuate atît la animale cît și la om, au adus date utile asupra activității întregului nefron în condiții fiziologice și patologice.

O importanță deosebită în precizarea funcțiilor diverselor segmente ale nefronului au avut micropuncțiile urmate de microdozarea principalilor constituenți urinari, metodă practicată inițial pe rinichii de amfibieni (Richards, 1938) și ulterior pe rinichii de mamifer (Walker și colab., 1941). Progresele tehnice mai recente, în special microperfuziile nefronilor și ale segmentelor tubulare izolate, micropuncțiile în condiții de flux urinar liber și de stopare a fluxului, tehnicile de microperfuzii continue, studiile electronomicroscopice și cele cu radioizotopi, cunoștințele recente asupra mecanismelor de reglare renale și extrarenale etc. au contribuit la precizarea rolului mecanismelor formării urinii și a importanței fiecărui segment nefronic în eliminarea diverșilor constituenți urinari, atît în condiții fiziologice, cît și în patologia renală.

Analiza diverselor mecanisme implicate în formarea urinii se face obișnuit pe baza considerării celor 2 rinichi și a celor peste 2 milioane de nefroni ca un unic nefron uriaș. Această concepție implică însă existența unei populații de nefroni identici ca structură și funcție, fiecare avînd activități paralele și independente. Deși numeroase cercetări au precizat eterogenitatea structurală și funcțională a nefronilor din diversele zone renale, continuă a se vorbi de glomerul, tub contort distal etc., ca și cînd rinichiul ar fi o unitate singură, referindu-se însă la suma funcțiilor tuturor acestor segmente ale nefronilor din ambii rinichi.

Procesul formării urinii începe prin ultrafiltrarea plasmei din capilarele glomerulare printr-o structură complexă — membrana filtrantă —, la constituirea căreia participă atît structuri capilare, cît și capsulare. Ultrafiltratul lipsit de proteine, denumit urină primară, conține toți ceilalți constituenți în concentrații apropiate de cele plasmatice. Dar, din cauză că proteinele nu filtrează, suma cationilor este cu 5% mai mică și cea a anionilor cu 5% mai mare față de concentrațiile plasmatice, conform echilibrului Gibbs-Donnan, diferențe lipsite de importanță practică. Pe măsură ce ultrafiltratul glomerular străbate diversele segmente tubulare, au loc multiple și complexe procese de reabsorbție și secreție, care îi modifică profund volumul și compoziția chimică. Unii din constituenții filtrați sînt reabsorbiți complet (glucoza, aminoacizii), alții se reabsorb doar parțial (ureea, NaCl, fosfații etc.), iar alții reabsorbiți în cea mai mare parte în segmentele proximale tubulare, sînt secretați în segmentele distale, în funcție de necesitățile de moment ale homeostaziei organismului (uree, acid uric etc.). Cele mai importante modificări cantitative le suferă apa, care, filtrată în cantitate de aproximativ 180 l/24 de ore, se reabsoarbe în proporție de 99%, volumul urinii finale fiind corelat cu starea de hidratare a organismului.

Formarea urinii depinde deci de activitatea a 3 mecanisme: ultrafiltrarea glomerulară, reabsorbția și secreția tubulară.

ULTRAFILTRAREA GLOMERULARĂ

Procesul ultrafiltrării glomerulare se desfășoară, ca și în alte sectoare capilare, pe baza acțiunii unor forțe presionale antagoniste — forțele Starling —, unele stimulînd și altele opunîndu-se ultrafiltrării. Rata ultrafiltrării glomerulare depinde, în afară de aceste forțe, de dimensiunile patului capilarelor glomerulare și de permeabilitatea lor. Aceste corelații pot fi exprimate astfel:

(1) $RFG = KF(P_{CG} - P_T) - (\pi_{CG} - \pi_T)$, în care:

RFG = rata filtrării glomerulare
KF = constanta care corelează presiunea netă de filtrare cu rata filtrării și astfel suprafața și permeabilitatea pereților capilarelor glomerulare ($KF = Kf \times S$, în care Kf = permeabilitatea capilară; S = dimensiunile patului capilar).
P_{CG} = presiunea hidrostatică intracapilară
π_{CG} = presiunea oncotică intracapilară
P_T = presiunea hidrostatică intratubulară (egală cu cea din capsula Bowman)
π_T = presiunea oncotică intratubulară care poate fi neglijată, deoarece presiunea oncotică intratubulară este aproape nulă.

Presiunea efectivă de ultrafiltrare (P_{UF}) este deci:

(2) $P_{CG} - (P_t + \pi_{CG})$ și, ca urmare, relația (1) se poate scrie
(3) $RFG = KF \times P_{UF}$ sau
(4) $RFG = K \times S \times P_{UF}$.

Cercetări recente, folosind micropuncții ale nefronului, au permis măsurarea presiunilor care acționează în arteriolele, capilarele și venulele renale, iar microscopia electronică și imunomicroscopia, studiile asupra străbaterii membranei filtrante de către molecule de diverse dimensiuni și forme și evidențierea unor efecte hormonale asupra capilarelor glomerulare au aprofundat cunoștințele asupra ultrafiltrării glomerulare, dar au generat și o serie de divergențe de interpretare.

Pînă nu demult se admitea că suprafața și proprietățile membranei glomerulare sînt fixe și invariabile, dimensiunile porilor controlînd moleculele care pot filtra, iar rata filtrării glomerulare depinzînd mai ales de nivelul presiunii hidrostatice intracapilare, reglată de rezistențele celor 2 arteriole glomerulare. Cercetările recente au impus modificarea acestor concepții clasice, rata filtrării glomerulare putînd fi influențată de oricare din factorii menționați în relația (1).

Suprafața membranei filtrante, evaluată la adultul normal la 1,2—1,5 m², variază în funcție de numărul de glomeruli activi și de numărul de capilare funcționale din fiecare glomerul. La amfibieni, variațiile suprafeței filtrante se datorează în special funcționării intermitente a diverșilor glomeruli, în timp ce la mamifere, la care în condiții fiziologice sînt activi concomitent toți glomerulii, variațiile suprafeței depind de numărul și lungimea capilarelor funcționale din fiecare glomerul. Permeabilitatea membranei, considerată invariabilă pe baza structurii ei anatomice, probabil că prezintă variații corelate cu modificările suprafeței efective de filtrare, de care sînt foarte greu de diferențiat. Se admite că lezarea membranei glomerulare este urmată de filtrarea unor molecule mai mari decît cele care o străbat obișnuit, dar efectul predominant este de scădere a permeabilității.

Studiile asupra filtrării diverselor substanțe au precizat dimensiunile porilor membranei filtrante, precum și unele proprietăți funcționale ale el. Astfel, s-a demonstrat că albuminele — proteinele plasmatice cu greutatea moleculară cea mai mică (aproximativ 70 000) — se găsesc în filtratul glomerular în concentraţie de 0,2—0,3% din cea plasmatică, iar Hb, cu greutate moleculară ceva mai mică (aproximativ 68 000), filtrează în proporţie de 5% din concentraţia plasmatică, probabil din cauză că molecula ei are o formă mai puţin alungită. Dimensiunile porilor membranei filtrante sînt apropiate deci de cele ale acestor molecule. Cercetări cu substanţe avînd diametre moleculare diferite (dextrani, polivinilpirolidonă) au precizat că moleculele cu diametrul sub 4 nm filtrează liber, cele cu diametrul peste 8 nm nu filtrează aproape deloc, iar între aceste limite filtrarea este invers proporţională cu diametrul molecular.

În afara dimensiunilor moleculare, filtrarea glomerulară depinde şi de alţi factori, dovadă fiind faptul că în ultrafiltratul glomerular globulinele se găsesc în concentraţie mai mare decît albuminele, cu toate că au molecule mai mari şi concentraţie plasmatică mai redusă. Cercetările efectuate cu dextrani cu dimensiuni moleculare identice, dar cu încărcături electrice diferite, au precizat că dextranul neutru filtrează complet, dacă raza moleculei nu depăşeşte 20 nm, în timp ce dextranul anionic (dextran sulfat), încărcat electronegativ, filtrează doar parţial, chiar dacă raza moleculară este sub 20 nm, filtrabilitatea sa scăzînd progresiv şi semnificativ cu creşterea dimensiunilor moleculare, dar rămînînd întotdeauna mult inferioară faţă de cea a dextranului neutru. Rezultate similare au fost obţinute cu peroxidaze avînd punct izoelectric diferit, formele cationice filtrînd mai bine decît cele anionice sau neutre. Explicaţia acestor diferenţe constă în prezenţa la suprafaţa celulelor glomerulare şi la nivelul membranei bazale a unui strat de sialoglicoproteine acide încărcate puternic negativ, strat care se opune filtrării macromoleculelor cu aceeaşi încărcătură electrică. Cercetări efectuate cu feritină (raza moleculară 61 nm) şi cu aur coloidal sugerează că bariera funcţională primară pentru polianionii plasmatici ar fi endoteliul fenestrat şi lamina rară internă a membranei bazale, iar cercetări ulterioare cu peroxidază (rază 30 nm) şi cu mieloperoxidază umană (raza 44 nm) au dus la concluzia că bariera ar fi diafragmul care acoperă porii. Utilizarea catalazei (rază 52 nm) indică participarea ambelor structuri, membrana bazală funcţionînd ca un filtru grosolan (bariera funcţională primară) şi diafragmul ca un filtru de discriminare (bariera distală).

În afara încărcăturii electrice, ultrafiltrarea moleculelor plasmatice mai depinde şi de configuraţia lor sterică, starea de hidratare, raporturile dintre dimensiunile moleculare etc.

Micropuncţiile efectuate la nivelul diverselor segmente tubulare au permis determinarea directă a presiunilor care controlează rata filtrării glomerulare.

Presiunea coloidosmotică, exercitată de proteinele plasmatice şi în special de albumine (80%), principala forţă care se opune ultrafiltrării, are valoarea de 25—30 mmHg. Cercetările efectuate pe rinichiul de şobolan sugerează că valoarea presiunii coloidosmotice se modifică de-a lungul capilarului glomerular, ca urmare a extravazării unei cote de lichide electrolitice. Deoarece concentraţia proteinelor plasmatice creşte de la 5—6 g/100 ml în arteriola aferentă, la 8—9 g/100 ml în arteriola eferentă, se admite că şi presiunea coloidosmotică creşte de la 20 mmHg (2,66 K Pa) la capătul proximal al capilarului glomerular, la 35 mmHg (4,65 K Pa) la capătul distal. Acest efect este suficient pentru a influența rata filtrării glomerulare, mai ales atunci cînd presiunea hidrostatică intracapilară este scăzută. Diluția rapidă a proteinelor plasmatice prin administrarea de ser fiziologic produce creșterea filtrării glomerulare și a fluxului urinar (diureză de diluție), dar modificările nu sînt prea importante.

Presiunea coloidosmotică a urinii capsulare este practic neglijabilă, deoarece cantitatea de proteine plasmatice care străbate în condiții fiziologice membrana glomerulară este minimă. În schimb, leziunile glomerulare, care permit filtrarea unor cantități variabile de proteine plasmatice, provoacă creșteri ale presiunii coloidosmotice a urinii primare care stimulează nivelul ultrafiltrării.

Presiunea intracapsulară se opune de asemenea ultrafiltrării, avînd obișnuit la mamifere valori medii de 10 mmHg (1,38 K Pa). În cazul unor obstacole pe căile de scurgere a urinii, presiunea intracapsulară crește, reducînd ultrafiltrarea pînă la sistarea totală.

Presiunea hidrostatică din capilarele glomerulare, unica forță care stimulează ultrafiltrarea, a fost măsurată atît direct, prin puncția capilarelor glomerulilor de la suprafața rinichiului, cît și indirect, prin metoda sistării fluxului urinar *(stop flow)* consecutiv obstruării tubului. În momentul opririi filtrării (presiunea de ultrafiltrare este zero) presiunea hidrostatică poate fi calculată prin adunarea presiunii intratubulare la care a încetat fluxul cu presiunea oncotică intracapilară. Cercetările efectuate prin aceste două metode, la diverse specii animale, au dat rezultate diferite, unii autori obținînd valori între 40 și 45 mmHg (5,32 și 5,98 K Pa), iar alții între 60 și 65 mmHg (7,98 și 8,64 K Pa), diferențe care au stat la baza a două ipoteze asupra procesului ultrafiltrării (25). O primă ipoteză, susținută de Brenner și colab., se bazează pe presupunerea că valoarea presiunii hidrostatice, fiind redusă (40—45 mmHg) și puțin variabilă de-a lungul capilarului glomerular, presiunea de ultrafiltrare devine nulă înainte de a se termina ansa capilară. Conform acestei ipoteze, presiunea coloidosmotică, crescînd progresiv, ca urmare a filtrării de lichide electrolitice, ajunge să echilibreze presiunea hidrostatică într-un punct situat înainte de capătul distal al capilarului, moment în care ultrafiltrarea încetează. Deci, atît presiunea de ultrafiltrare, cît și suprafața filtrantă variază în funcție de fluxul plasmatic, antrenînd variații ale filtrării proporționale cu cele ale acestuia. Punctul la care se realizează echilibrul de filtrare se deplasează spre capătul distal al capilarului glomerular pe măsură ce crește fluxul sanguin renal și, consecutiv, se mărește suprafața capilară care participă la procesul filtrării. Pentru valori foarte crescute ale fluxului plasmatic echilibrul de filtrare nu mai este atins și deci creșterea filtrării glomerulare nu mai este proporțională cu cea a fluxului plasmatic, în aceste condiții dobîndind importanță în influențarea filtrării alți factori (presiunea hidrostatică intracapilară etc.). Cea de-a doua ipoteză, susținută de școala scandinavă, admite datele clasice, conform cărora filtrarea glomerulară depinde de presiunea hidrostatică din capilarele glomerulare. Prin cercetări experimentale pe șobolani, autorii au găsit valori crescute ale presiunii hidrostatice din capilarele glomerulare (60—65 mmHg), iar la capătul distal al capilarului presiunea de ultrafiltrare fiind de 13 mmHg (1,73 K Pa) nu se poate realiza un echilibru de filtrare de-a lungul capilarului. Conform acestei ipoteze fluxul plasmatic şi filtrarea glomerulară depind de variaţiile rezistenţei arteriolelor aferentă şi eferentă.

Reglarea rezistenţelor arteriolelor glomerulare, de care depind atît presiunea, cît şi debitul sanguin în glomeruli, s-ar realiza pe bază de legi fizice sau prin sistemul renină-angiotensină.

Presiunea transmurală aplicată pereţilor arteriolari (diferenţa dintre presiunea hidrostatică din interiorul şi exteriorul vaselor) este considerată de unii ca factorul care reglează motricitarea arteriolelor glomerulare. Diminuarea presiunii transmurale, prin scăderea presiunii arteriale sau prin creşterea presiunii interstiţiale renale (constricţie ureterală sau venoasă), provocînd vasodilataţie, tinde să mărească debitul sanguin şi presiunea hidrostatică intravasculară, iar creşterea presiunii transmurale exercită efecte inverse. Acest mecanism de reglare însă poate fi insuficient şi nu este unic, după cum dovedesc diferenţele dintre modificările presiunii interstiţiale prin obstrucţie venoasă şi cele prin obstrucţie ureterală. Probabil că mai intervin şi modificări glomerulare, la nivelul mezangiumului, precum şi modificări ale rezistenţei arteriolelor interlobulare. Unii autori susţin că la o presiune arterială normală arteriolele aferente sînt complet dilatate şi autoreglarea fluxului sanguin renal spre valorile joase presionale s-ar face prin diminuarea rezistenţei arterelor interlobulare.

Sistemul renină-angiotensină deţine un rol important în reglarea RFG; producerea de angiotensină II, modulată în funcţie de procesele de reabsorbţie salină sesizată de celulele maculei dense, controlează vasomotricitatea arteriolei aferente, reglînd astfel nivelul filtrării glomerulare (26). Conform acestei ipoteze fiecare nefron posedă o buclă reglatoare intrarenală, care adaptează rata filtrării în funcţie de informaţiile provenite de la nivelul segmentelor distale ale nefronului. Numeroase argumente pledează în sprijinul acestei ipoteze. Astfel, s-a putut demonstra o relaţie inversă între RFG şi concentraţia plasmatică a reninei, nefronii cei mai săraci în renină fiind cei a căror filtrare este cea mai ridicată (2). Experimental s-a demonstrat scăderea filtrării glomerulilor consecutiv creşterii debitului de lichid sau de electroliţi la nivelul maculei dense, răspuns diminuat de inhibitorii sistemului renină-angiotensină prin intermediul creşterii rezistenţei arteriolelor aferente (3 bis). Perfuzia retrogradă a tubului distal cu o soluţie de NaCl măreşte net activitatea reninei din aparatul juxtaglomerular corespunzător; de aceea s-a sugerat că mai ales rata reabsorbţiei NaCl la nivelul maculei dense ar fi elementul determinant şi mai puţin concentraţia de NaCl la acest nivel. O serie de studii au încercat, prin perfuzia tubului distal cu soluţii susceptibile să modifice rata filtrării, să precizeze care este ionul a cărui reabsorbţie ar stimula în mod specific răspunsul autoreglant. Se pare că stimulul specific ar fi reabsorbţia de Cl^- la nivelul maculei dense, deoarece filtrarea scade proporţional cu creşterea reabsorbţiei acestui ion. Alţi autori susţin însă că semnalul, mai puţin specific, ar fi constituit de mai mulţi ioni sau de interacţiuni ionice nespecifice cu celulele maculei dense. Deci, bucla reglatoare ar fi următoarea: creşterea filtrării glomerulare măreşte cantitatea de Cl^- (sau alţi electroliţi), care ajunge la macula densa şi se reabsoarbe, stimulînd sistemul renină-angiotensină, care prin constricţia arteriolară sau capilară scade filtrarea glomerulară și Cl^- ajuns la nivelul maculei dense. Acest mecanism nu este acceptat de toți autorii, unii demonstrînd *in vivo* că prin creșterea concentrației de Na^+ la nivelul maculei dense scade secreția de renină (5). De altfel activitatea și amplitudinea de răspuns a sistemului pot fi modulate prin diverse intervenții hormonale, catecolamine și/sau prostaglandine, sau prin presiunea oncotică peritubulară.

Cercetări recente sugerează că și variațiile coeficientului de ultrafiltrare (Kf) ar putea fi unul din factorii reglatori ai filtrării glomerulare, fără a se putea preciza dacă efectul se datorează conductivității hidraulice (K) sau suprafeței de filtrare (S). Astfel, s-a demonstrat că Kf este diminuat atît de angiotensina II, cît și de ADH și parathormon și de modificările metabolismului calciului. Substanțele hormonale sau nehormonale acționează asupra glomerulilor prin acțiune stimulatoare sau inhibitoare asupra adenilat — sau guanilatciclazei, cu participare probabilă și a prostaglandinelor secretate de celulele glomerulare. Kf poate fi redus și prin acumularea de macromolecule la peretele glomerular, cu modificare consecutivă a presiunii oncotice locale (polarizare de concentrare).

Rata filtrării glomerulare poate fi determinată prin calcularea *clearance*-ului unor substanțe care filtrează liber prin glomeruli și nu se reabsorb și nici nu se secretă în tubi. Cantitatea acestor substanțe în urină pe unitatea de timp este egală cu numărul de ml de plasmă filtrată. Dacă se înseamnă substanța utilizată cu X, atunci RFG este egală cu concentrația substanței în urină (Ux) înmulțită cu volumul urinar pe unitatea de timp (V), supra concentrația plasmatică a substanței (Px), deci, $Cx = \frac{Ux \cdot V}{Px}$.

Cea mai bună substanță pentru determinarea *clearance*-ului glomerular este inulina, un polimer al fructozei. În practica clinică se utilizează *clearance*-ul la creatinină endogenă deoarece, cu toate că la primate și la om creatinina se secretă și se și reabsoarbe parțial în tubi, valorile *clearance*-ului creatininei sînt foarte apropiate de cele ale *clearance*-ului inulinei.

La adultul normal RFG este în medie de 125 ml/minut, valoarea RFG corelîndu-se cu suprafața corporală, deși după corectarea pentru suprafață la femei valorile sînt în medie cu 10% mai reduse decît la bărbați. Deci rinichii ultrafiltrează 7,5 l/oră sau 180 l/24 de ore, ceea ce echivalează pe zi cu de 60 de ori volumul plasmatic, de 15 ori volumul lichidelor extracelulare și de 4 ori volumul total de apă al corpului (9).

Raportul dintre rata filtrării glomerulare (RFG) și fluxul plasmatic renal (FPR) constituie fracția filtrată (FF) și reprezintă procentul de plasmă ultrafiltrat din totalul de plasmă care a străbătut rinichii. Valorile normale ale fracției filtrate variază între 0,16 și 0,20. Cînd scade presiunea sanguină sistolică, RFG scade mai puțin decît FPR, din cauza constricției arteriolei eferente și ca urmare FF crește (25).

REABSORBȚIA ȘI SECREȚIA TUBULARĂ

Urina primară suferă profunde modificări cantitative și calitative în timpul cînd străbate diversele segmente tubulare, prin reabsorbție și secreție devenind urină finală. Prin ultrafiltrare au traversat peretele capilar și unii constituenți necesari organismului (glucoză, aminoacizi, Na^+, K^+, Ca^{2+} și mai ales apa), iar alții au fost eliminați în cantități insuficiente (fosfați, H^+, unele substanțe străine etc.). De aceea, la nivelul tubilor au loc procese bidirecționale, unii constituenți ai ultrafiltratului fiind reabsorbiți, alții fiind secretați și alții inițial reabsorbiți și apoi secretați. Prin determinarea *clearance*-urilor diverșilor constituenți urinari și mai ales prin microdozarea lor în lichidul extras prin micropuncții la diversele niveluri ale nefronului, se poate stabili destul de bine la ce procese este supus fiecare constituent al ultrafiltratului. În tabelul 2.1 sînt prezentate filtrarea, reabsorbția și secreția unor constituenți plasmatici normali (în 24 de ore).

Tabelul 2.1.

Filtrarea, reabsorbția și secreția unor constituenți plasmatici normali (în 24 de ore)
(reprodus după Best și Taylor)

	Filtrați		Excretați		Reabsorbiți	
	g	mEq sau mmol	g	mEq sau mmol	g	mEq sau mmol
Na^+	540	24 500	3,3	150	537	24 350
Cl^-	630	17 850	5,3	150	625	17 700
HCO_3^-	300	4 900	0,3	1	300	4 900
K^+	28	700	3,9	100	24	600
Glucoză	140	780	0,00	0,00	140	780
Uree	53	870	25	410	28	460
Creatinină	1,4	12	1,4	12	0,00	0,00
Acid uric	8,5	50	0,8	5	7,7	45

REABSORBȚIA TUBULARĂ

Deține o importanță fiziologică fundamentală, datorită ei putîndu-se menține homeostazia hidro-electrolitică și a altor constituenți plasmatici importanți. Astfel s-a menționat înainte că zilnic ultrafiltrează glomerular aproximativ 180 l lichide electrolitice plasmatice și se elimină doar 1—1,5 l; din aproximativ 150 g glucoză și 0,5 M de aminoacizi filtrați glomerular, în urina definitivă acești constituenți sînt nedozabili; din cei 24 500 mEq Na^+ și 17 850 mEq Cl^- filtrați, doar 150 mEq se elimină zilnic prin urină, iar CHO_3^- se reabsoarbe aproape total, deoarece din cei aproape 5 000 mEq filtrați se excretă doar 1 mEq/24 de ore. Reabsorbția diverșilor constituenți ai urinii primitive are loc în diferite segmente tubulare, prin mecanisme specifice și cu o rată care depinde de cantitatea filtrată și, pentru unii, de necesitățile organismului. Transportul constituenților din urina tubulară în celulele tubulare se face activ, pasiv sau prin mecanisme speciale.

Transportul activ se realizează contra unor gradiente electrice sau de concentrație și este efectuat de „pompele“ proteice din membranele celulare (transport mediat de cărăuși), cu consum de energie, furnizată prin metabolismul celular. De aceea, transportul activ este abolit atît de inhibitorii metabolici (hipoxie, cianuri, florizină etc.), cît și de factorii care deprimă metabolismul celular (refrigerație, narcotice etc.). Se diferențiază două modalități de transport activ și anume:

Reabsorbția activă limitată de capacitatea maximă de transport (Tm) pe unitatea de timp este condiționată de cantitatea disponibilă de transportor și de activitatea sistemelor enzimatice care asigură încărcarea și descărcarea substanței transportate, accelerînd reacțiile și eliberînd energia necesară constituirii și desfacerii complexului intermediar format de substanța transportată cu transportorul membranar. Obișnuit, Tm diverselor substanțe care sînt reabsorbite din tubi prin mecanism activ este de 2—3 ori mai mare decît cantitatea filtrată la o concentrație plasmatică normală și de aceea ele lipsesc din urina finală, prezența lor în urină indicînd depășirea capacității maxime de reabsorbție tubulară („pragul renal"). Mecanismul de transport limitat de Tm este caracteristic pentru: glucoză, aminoacizi și proteine, acizi cetonici nevolatili (β-hidroxibutiric și acetilacetic), acid uric, fosfați și sulfați, unele vitamine (acid ascorbic și ciancobalamină) etc. Fiecare din aceste substanțe se reabsoarbe mai ales în anumite segmente tubulare, avînd cărăuși și sisteme enzimatice specifice (transport specific). Există însă și cărăuși și sisteme enzimatice pentru reabsorbția substanțelor înrudite biochimic (transport competitiv), precum și sisteme care realizează transportul în ambele sensuri, sensul depinzînd de condițiile de moment (transport cuplat).

Reabsorbția activă, limitată de gradiente de concentrație dintre lichidul intratubular și celula tubulară sau mediul peritubular, se realizează de asemenea activ, energia fiind consumată pentru menținerea acestor gradiente. Diferența față de mecanismul precedent constă în faptul că substanța transportată nu este strict limitată de saturația transportorului, ci de raporturile dintre gradiente. Acest tip de transport activ stă la baza reabsorbției principalilor ioni extracelulari (Na^+, Cl^-, HCO_3^- etc.).

Transportul pasiv se realizează de-a lungul unor gradiente fizico-chimice (hidrostatice, osmotice, oncotice, de concentrație) sau electrochimice, fără consum de energie, nu este limitat, nu prezintă fenomene de competiție și intervine în special în reabsorbția a 3 constituenți principali ai ultrafiltratului: apa, ureea și Cl^-. Se descriu următoarele modalități de efectuare a transportului pasiv:

— fluxul urinar masiv, în care odată cu reabsorbția apoasă intensă sînt antrenați nespecific și electroliți;

— gradientul de concentrație realizat prin reabsorbția apei din tubi, care determină difuziunea pasivă a ureei și a altor substanțe lipsite de încărcătură electrică; cantitatea reabsorbită din tubi depinde de permeabilitatea membranei tubulocitului pentru acea substanță, solubilitatea ei în lipoproteinele membranare etc.;

— gradientul osmotic care acționează în cazul reabsorbției Na^+;

— gradientul oncotic transtubular datorat cantității minime de proteine din lichidul tubular comparativ cu concentrația proteinelor din plasma capilarelor peritubulare;

— gradientul electric realizat de diferențele de potențial între polul luminal al tubulocitului (—20 mV), interiorul celulei tubulare (—70 mV) și lichidele peritubulare (0 mV). Gradientele electrice favorizează transportul pasiv al cationilor din lichidul tubular în celulele tubulare și se opun evacuării lor în lichidele peritubulare.

Mecanismele speciale constau din difuziunea neionică și difuziunea facilitată.

Difuziunea neionică se realizează prin transformarea unei substanțe neionizate, deci ușor difuzibilă prin membrane, într-o formă ionizată, deci nedifuzibilă, astfel creîndu-se permanent un gradient de concentrație care asigură difuziunea pasivă a formei neionizate. Acest mecanism acționează atît în reabsorbția unor baze slabe, ca de exemplu NH_3, care în lumenul tubular captînd un H^+ se transformă în ionul amoniu (NH_4^+) nedifuzibil, cît și în reabsorbția unor acizi slabi (salicilic, fenobarbital etc.), care difuzează în lumenul tubular și, în anumite condiții de pH, se unesc cu un H^+.

Difuziunea facilitată este caracterizată prin faptul că o anumită substanță care se reabsoarbe pasiv, reacționînd reversibil, cu un anumit constituent membranar, se va reabsorbi mai ușor.

SECREȚIA TUBULARĂ

Secreția tubulară transportă anumite substanțe din lichidele peritubulare în lumenul tubular prin mecanisme acționînd în sens opus față de cele ale reabsorbției. Mecanismele secretorii tubulare s-au dezvoltat în vederea eliminării din organism a unor substanțe cu mare toxicitate pătrunse sau produse în organism, dar contribuie și la eliminarea unor substanțe netoxice străine organismului (diverși coloranți, penicilină, PAH etc.). Mecanismele secreției tubulare sînt de asemenea active și pasive, diferențele dintre ele fiind mai mult cantitative decît calitative.

Secreția activă se realizează împotriva unor gradiente electrochimice, cu consum de energie, și poate fi limitată de Tm sau de gradiente de concentrație.

Secreția activă limitată de Tm, similară cu reabsorbția activă de același tip, se admite că ar consta în combinarea substanței de secretat cu o moleculă transportoare din celulă la nivelul membranei peritubulare și disocierea complexului la polul luminal, urmată de eliminarea substanței în lumenul tubular. Atunci cînd concentrația plasmatică a substanței de secretat este ridicată, sistemul secretor celular este complet saturat și rata secreției este condiționată de viteza scindării complexului la nivelul polului luminal al tubulocitului. În cazul secreției de PAH și acid uric, s-a sugerat că numai prima etapă, cea a pătrunderii în tubulocit, ar fi mediată de un transportor situat la nivelul membranei peritubulare, iar cea de-a doua etapă, a eliminării substanței în lumen, s-ar face pe baza gradientului de concentrație. S-a demonstrat și competiția pentru un transportor comun, unele substanțe (PAH, Diodrast etc.) fiind secretate mult mai intens comparativ cu altele (roșu de fenol). Realizate cu consum energetic, procesele de secreție activă sînt blocate de inhibitorii metabolici, refrigerație și anoxie și sînt stimulate de factorii care activează sinteza compușilor macroergici (piruvat, lactat, acetoacetat, succinat etc.). Secreția activă limitată de Tm stă la baza eliminării prin urină a unui grup eterogen de substanțe, în majoritate, dar nu în exclusivitate, acizi carboxilici și sulfonici (roșu de fenol, sulfonftaleină, acid hipuric și p—aminohipuric — PAH —, penicilină, clorotiazidă, o serie de glucuronați și esteri sulfurici, diverse sulfamide acetilate, substanțe de contrast utilizate în radiologie etc.). Sediul acestui proces secretor este tubul proximal. Secreția tubulară limitată de Tm este și mecanismul prin care se elimină bazele organice puternice, printre care: guanidina, metilguanidina, tiamina, colina, histamina, piperidina, N-metilnicotinamida, precum și o serie de substanțe sintetice, ca de exemplu: tetraetilcolina, tetrametilamoniu, hexametoniu, tolazolin (Priscol), mepiperfenidol (Darstin) etc. Sediul procesului secretor este tot tubul proximal, iar mecanismul este similar celui descris anterior, dar biochimic și funcțional este independent de acesta.

Secreția de EDTA (etilendiaminotetraacetat), anion cu acțiune chelantă asupra Ca^{2+} din plasmă, se realizează de către un sistem independent, neafectat de administrarea acizilor organici (PAH, Diodrast etc.). Administrat parenteral EDTA se elimină în cîteva ore în urină prin filtrare glomerulară și secreție tubulară în proporție de 95—98%, avînd un *clearance* de 4 ori superior celui al inulinei.

Secreția activă limitată de concentrație are loc împotriva unui gradient de concentrație, se realizează cu consum de energie, iar cantitatea de substanță secretată nu depinde de capacitatea de saturație a transportorului, sensul, viteza și amploarea secreției fiind controlate de gradiente electrochimice menținute cu consum energetic. Acest mecanism este caracteristic secreției de H^+, care are loc pe toată lungimea tubului, dar cu anumite particularități ce vor fi menționate mai departe.

Secreția pasivă se face de-a lungul unor gradiente de concentrație și electrice și de aceea nu necesită consum de energie. Acest mecanism intervine în secreția K^+ și a unor baze și acizi slabi. Bazele slabe (chinină, chinacrină, clorochină, procaină, roșu neutru, amoniac etc.) sînt secretate prin difuziune pasivă în lumenul tubular, unde captează H^+. Celulele tubulare sînt permeabile pentru bazele slabe nedisociate datorită solubilității acestora, dar sînt impermeabile pentru formele lor cationice. Atît timp cît urina are pH mai mic decît plasma și lichidele peritubulare, există un gradient electric, care favorizează transportul bazelor nedisociate dinspre lichidele peritubulare spre lumen. În schimb, dacă urina devine alcalină rata secreției acestor baze scade progresiv, iar la pH 8 sensul transportului se inversează. Dacă pH urinar este scăzut, rata difuziunii pasive a bazelor nedisociate este puțin afectată de debitul urinar, dar atunci cînd pH scade ușor sub cel al sîngelui, rata difuziunii devine dependentă direct proporțional de debitul urinar. Secreția bazelor slabe, prezentă de-a lungul întregului tub, este mai importantă în tubii distali, unde există și cel mai mare gradient al H^+.

Acizii slabi nedisociați (acid salicilic, fenobarbital etc.) sînt secretați de asemenea prin difuziune pasivă și, în condițiile unei urini alcaline, se disociază devenind anioni și astfel nu mai pot străbate membranele tubulocitelor. Obișnuit urina fiind mai acidă, difuziunea pasivă a acizilor slabi este mult mai redusă comparativ cu cea a bazelor slabe. De aceea, în urina acidă *clearance*-urile acidului salicilic și ale fenobarbitalului sînt inferioare *clearance*-ului inulinic, indicînd o reabsorbție tubulară, în timp ce în urina alcalină *clearance*-urile acestor acizi slabi sînt superioare *clearance*-ului inulinic, dovadă a secreției tubulare. Difuziunea pasivă a acizilor slabi are loc de asemenea în segmentele distale ale nefronului (25).

Procesele de reabsorbție (și secreție) activă, cu excepția celor implicate în transportul apei și al electroliților monovalenți mai importanți, au sediul la nivelul tubului contort proximal. În continuare vor fi prezentate cîteva dintre substanțele de importanță fiziologică reabsorbite predominant la acest nivel.

Reabsorbția glucozei. Prin glomeruli, la un nivel normal al glicemiei, filtrează pe minut în medie 100 mg glucoză, deci aproximativ 150 g/24 de ore, cantitate care depășește de cîteva ori totalul de glucoză utilizat zilnic de întreg organismul, iar în urină se găsesc doar urme de glucoză, ceea ce dovedește că în tubi are loc reabsorția aproape totală a glucozei filtrate. Prin micropuncții s-a precizat că cea mai mare parte a glucozei din ultrafiltratul glomerular se reabsoarbe înainte ca urina să fi ajuns la mijlocul tubului contort proximal, iar micile cantități care au depășit tubul proximal sînt reabsorbite în tubii colectori.

Reabsorbția glucozei din urina primară se face contra unui gradient de concentrație, printr-un mecanism activ, mediat de un transportor membranar. Acest mecanism are o capacitate maximă de reabsorbție (TmG), evaluată pe minut la 375 mg la bărbat și 300 mg la femeie la o suprafață corporală standard de 1,73 cm^2, valori variabile de la un subiect la altul, dar constante la același subiect. Deoarece TmG corespunde unui nivel glicemic de aproximativ 300 mg/100 ml, ar trebui ca glicemiile care nu depășesc 300 ml/100 ml să nu se însoțească de glucozurie.

Determinarea la om a curbelor de reabsorbție și excreție ideale consecutiv creșterilor gradate ale glicemiei, concomitent cu măsurarea *clearance*-urilor insulinei, au demonstrat că reabsorbția glucozei filtrate nu se face conform previziunilor teoretice, pentru anumite valori ale glicemiei, curbele fiind mai turtite decît curbele calculate teoretic. Aceste rezultate dovedesc că pragul renal al glucozei este în realitate sub 300 mg//100 ml, glucoza apărînd în urină încă de la concentrații de 180 mg//100 ml (sînge venos), deci, la încărcări tubulare de numai 70% din capacitatea maximă de reabsorbție (TmG). Pentru explicarea acestor diferențe au fost emise două ipoteze, care nu se exclud, una cinetică și cealaltă structurală.

— Combinarea reversibilă a glucozei cu transportorul la nivelul membranei luminale a tubulocitelor, conform legii acțiunii maselor, poate fi exprimată prin relația:

$$K=\frac{[G]\times[C]}{GC}$$

în care K=constanta de disociere a complexului glucoză-transportor
[G]=concentrația glucozei
[C]=concentrația transportorului.

Potrivit acestei relații, cu cît vor fi mai mici valorile constantei K, cu atît va fi mai mare afinitatea cărăușului pentru glucoză și, deci, se va reabsorbi o cantitate mai mare de glucoză din lumen pînă la completa saturație a transportorului și atingerea TmG. Deoarece K are o valoare finită, este necesară o mare cantitate de glucoză în lichidul tubular pentru a satura transportorul și de aceea atunci cînd concentrația glucozei în urina primară este mult crescută, comparativ cu aceea la care cantitatea filtrată egalează TmG, o parte din glucoză începe să se elimine prin urină înainte ca transportorul să fie complet saturat (fig. 2.1).

— Inegalitatea morfofuncțională a nefronilor este cealaltă explicație; nefronii nefiind identici structural se poate admite că nu au nici aceleași rate de filtrare și reabsorbție. Unii nefroni cu capacitate de reabsorbție normală și rată de filtrare mai mică pierd glucoză numai la niveluri mari

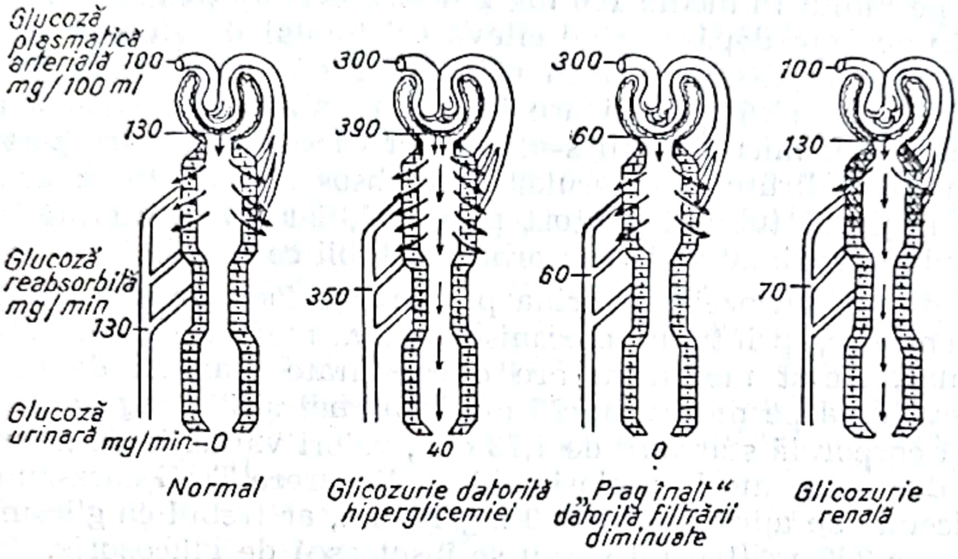

Glucoză plasmatică arterială 100 mg/100 ml
130
Glucoză reabsorbită mg/min
130
Glucoză urinară mg/min–0
Normal
300
390
350
40
Glicozurie datorită hiperglicemiei
300
60
60
0
„Prag înalt“ datorită filtrării diminuate
100
130
70
Glicozurie renală

Fig. 2.1. Schema reabsorbției glucozei în condiții normale și mecanismele glicozuriei (reprodusă după Soleman W. A. 1979).

ale glicemiei, în timp ce alții, avînd capacitate de filtrare obișnuită dar o reabsorbție subnormală, se saturează mai repede și pierd glucoză la niveluri glicemice mai scăzute. Aceste diferențe funcționale sînt consecința unor diferențe structurale, nefronii „slabi“ au tubul proximal scurt față de mărimea glomerulului, în timp ce nefronii „puternici“ au tubul proximal de dimensiuni adecvate față de cele glomerulare.

Cercetări recente au precizat că glucoza se reabsoarbe din tubi împreună cu Na^+, reabsorbția Na^+ reprezentînd și forța care deplasează glucoza de la o concentrație scăzută în lumen la o concentrație crescută în celula tubulară.

Cercetări experimentale au precizat că reabsorbția tubulară a glucozei este corelată direct cu cea a Na^+, crescînd odată cu reabsorbția Na^+ și diminuînd în condiții inverse. De aceea se admite că Na^+ care se reabsoarbe la nivelul tubului contort proximal se combină la nivelul membranei luminale tubulocitare cu un transportor comun cu cel al glucozei. Na^+ pătrunde în celula tubulară datorită gradientului electrochimic întreținut de activitatea pompei de Na^+ (Na^+-K^+-ATPaza), situată la nivelul membranelor laterobazale ale tubulocitelor, și împreună cu Na^+ este transportată în celule și glucoza (simport). Deci transferul transtubular al glucozei, care are toate caracteristicile unui transport activ, în realitate este secundar transportului activ al Na^+ sub acțiunea pompei de sodiu; de aceea mecanismul de reabsorbție tubulară a glucozei este denumit transport activ secundar. Dovada acestui mecanism este adusă de constatarea că inhibiția mecanismului primar de transport al Na^+ este urmată de creșterea concentrației Na^+ în celulele tubulare și de încetarea reabsorbției glucozei. După străbaterea membranei luminale a tubulocitelor, Na$^+$ este expulzat din celule prin activitatea Na$^+$-K$^+$-ATP-azei și glucoza este transportată pasiv în lichidul interstițial și de aici în capilare de-a lungul unui gradient de concentrație, deși probabil că mai este implicată și o interacțiune cu un mecanism transportor specific.

Transportul tubular al glucozei este inhibat de florizină, un glucozid vegetal, care intră în competiție cu glucoza pentru legarea de molecula transportoare. Consecutiv administrării unor doze corespunzătoare de florizină *clearance*-ul glucozei devine egal cu rata filtrării glomerulare. Unele monozaharide (fructoza, galactoza și xiloza) sînt absorbite probabil prin același mecanism de transport ca și glucoza și de aceea intră și ele în competiție cu glucoza și reabsorbția lor este inhibată de asemenea de către florizină.

Tulburările reabsorbției tubulare a glucozei determină glucozurii și se datorează fie depășirii capacității maxime de reabsorbție (TmG) din cauza hiperglicemiei — *glucozurii prerenale* —, fie afectării sistemului transportor care nu mai poate reabsorbi glucoza filtrată în cantități normale, glicemia nefiind crescută — *glucozurii renale*.

Reabsorbția aminoacizilor. Prin rinichi filtrează zilnic în medie 0,5 M/1 aminoacizi, cantitate de aproape 15 ori superioară conținutului total de aminoacizi al lichidelor extracelulare, iar în urină se elimină doar 1—2% din cantitatea filtrată, în medie 5,86 mmol/l la bărbați și 5,68 mmol/l la femei, ca urmare a reabsorbției masive tubulare. La concentrații plasmatice normale, peste 80% din cantitatea filtrată a fiecărui aminoacid se reabsoarbe în 1/3 inițială a tubului contort proximal, procesul continuînd și în ansa Henle. *Clearance*-ul renal total al aminoacizilor este de aproximativ 1 ml/min, dovadă a reabsorbției lor intense, dar cu variații mari ale diverșilor aminoacizi. Astfel, unii aminoacizi, care se găsesc în plasmă în concentrații medii, se reabsorb într-o proporție mai mare (histidina 90—95%, glicina peste 95%, serina 98%), comparativ cu alții care, deși se găsesc în concentrații plasmatice mai mari, au *clearance*-ul foarte mic (valina și glutamina), iar alții se elimină aproape total (acidul β-aminoizobutiric). Pe baza *clearance*-ului renal aminoacizii se grupează în 3 categorii și anume:

— aminoacizi cu *clearance* mai mare de 2 ml/min: histidina, taurina, glicocolul, serina, acidul aspartic,

— aminoacizi cu *clearance* între 1—2 ml/min: tirozina, fenilalanina, metionina, treonina, izoleucina, cistina și

— aminoacizi cu *clearance* sub 1 ml/min: arginina, lizina, alanina, leucina, valina, prolina.

Reabsorbția tubulară a aminoacizilor este un proces activ, deoarece se realizează contra unui gradient de concentrație, în celule concentrația aminoacizilor fiind de 2—7 ori superioară celei din ultrafiltratul glomerular, se desfășoară cu consum energetic și este saturabilă. Constatarea că în sîngele venei renale concentrația aminoacizilor este aproape similară cu cea din sîngele arterial dovedește că reabsorbția tubulară a aminoacizilor este un proces selectiv. Cercetările efectuate prin micropuncții și perfuzii de tubi izolați au evidențiat existența mai multor sisteme de transport tubular al aminoacizilor. Astfel, este bine demonstrată existența unui sistem de transport al aminoacizilor dibazici (arginina, lizina, ornitina, cistina), un altul pentru aminoacizii dicarboxilici (acizii glutamic și aspartic), care transportă însă și mici cantități de aminoacizi neutri, și un altul pentru β-aminoacizi (β-alanina, β-aminoizobutiric, taurina). Mai puțin clarificată este reabsorbția aminoacizilor neutri (alanina, leucina, izoleucina, metionina, fenilalanina, citrulina, tirozina, valina, glutamina, asparagina, triptofanul) transportați, probabil, de cel puțin un sistem cu mare capacitate. S-a descris și un sistem de transport pentru iminoacizi (prolina, hidroxiprolina și alți aminoacizi N-substituiți). Existența reală a acestor sisteme separate de transport pentru anumite grupe de aminoacizi este demonstrată de aminoaciduriile genetice, adevărate modele experimentale naturale.

Transportul unor aminoacizi poate fi realizat și de două sisteme de transport, de ex. glicina este transportată atît de sistemul de transport al iminoacizilor, cît și de cel al aminoacizilor neutri, cistina este transportată de sistemele de transport al aminoacizilor dibazici dar și de un alt sistem, iar prolina este transportată atît de sistemul specific de transport al iminoacizilor, care au însă o capacitate redusă, cît și de un sistem cu mare capacitate, dar mai puțin specific, deoarece transportă și fenilalanina, alanina și alți aminoacizi neutri.

Transportul tubular al aminoacizilor, similar celui al glucozei, este corelat cu transportul Na$^+$, depinzînd de existența unui gradient tranzitoriu al Na$^+$ între lumenul tubular și spațiul intracelular. Acest gradient, care reprezintă forța motrice pentru reabsorbția celei mai mari părți a aminoacizilor, este menținut prin activitatea pompei de Na (Na$^+$-K$^+$-ATPaza) situată la nivelul membranelor laterobazale ale tubulocitelor. Pătrunși în celule împreună cu Na$^+$ (cotransport), aminoacizii ajung apoi în capilare prin difuziune pasivă sau difuziune facilitată, iar Na$^+$ este expulzat din celule de către pompa de Na$^+$.

Eliminările urinare de aminoacizi sînt influențate de o serie de factori fiziologici. Astfel la nou-născuți aminoaciduria are valori de 3—4 ori mai mari decît la adulți din cauza incompletei maturări a sistemelor de transport, a creșterii sarcinii tubulare de aminoacizi și poate și a retrodifuziunii datorită permeabilității crescute a membranelor tubulocitare. Aminoaciduria scade apoi rapid pînă la sfîrșitul primului an și se menține la niveluri inferioare față de cele ale adultului pînă la pubertate. Graviditatea mărește aminoaciduria, în special prin pierderea anumitor aminoacizi (histidină, glicocol, treonină, serină, alanină), datorită atît creșterii ratei filtrării glomerulare, cît mai ales noului echilibru endocrin, în special excesului de cortizol care mărește aminoaciduria și la negravide. Alimentația carnată mărește excreția de metilhistidină, iar subalimentația și inaniția sporesc eliminările urinare de acid β-aminobutiric și de hidroxiprolină.

Aminoaciduriile patologice sînt consecința fie a depășirii capacității maxime de reabsorbție tubulară consecutiv creșterii aminoacidemiei (aminoacidurii prerenale), fie a unor defecte înnăscute sau dobîndite ale mecanismelor tubulare de transport al aminoacizilor (aminoacidurii renale).

Reabsorbția ureei. Ureea — principalul produs terminal al catabolismului protidic la om — este cel mai abundent constituent urinar. *Clearance*-ul renal al ureei la adultul normal este în medie de 75 ml/min, corespunzător reabsorbției a aproximativ 40% din totalul ureei filtrate.

Cercetările efectuate în diverse condiţii de hidratare a organismului au demonstrat că fracţia reabsorbită din totalul ureei filtrate depinde de fluxul urinar. În încărcările hidrice, care măresc fluxul urinar pînă la nivelul diurezei apoase, *clearance*-ul ureei este de 60—70% din cel al inulinei, corespunzător reabsorbţiei a 30—40% din ureea filtrată. Dacă se supraadaugă o diureză osmotică, cresc suplimentar atît fluxul urinar, cît şi fracţia excretată din totalul ureei filtrate, iar în condiţii de antidiureză, concomitent cu scăderea fluxului urinar, scade şi fracţia excretată pînă la 15—20% din ureea filtrată. Deoarece modificările concentraţiei urinii au loc în segmentul distal al nefronului, fără schimbări ale reabsorbţiei apei în segmentul proximal, trebuie admis că atunci cînd diureza apoasă este întreruptă reabsorbţia suplimentară a ureei se face în segmentul distal. Acest segment în absenţa ADH are o permeabilitate redusă pentru apă, dar şi pentru uree, de aceea trebuie admis că fracţia de 30—40% din ureea filtrată care se reabsoarbe în cursul diurezei apoase este transportată împreună cu apa în tubii proximali. În diureza osmotică, pe măsură ce scade volumul filtratului consecutiv reabsorbţiei de apă în tubii proximali, ureea se concentrează în lichidul tubular şi reabsorbţia ei scade sub 30—40%. În antidiureză, concomitent cu creşterea permeabilităţii canalelor colectoare pentru apă, creşte şi permeabilitatea pentru uree, de aceea *clearance*-ul ureic scade rapid cînd fluxul urinar atinge niveluri foarte mici.

Reabsorbţia ureei filtrate se face la om pasiv, fiind consecinţa unor gradiente de concentraţie determinate de transportul Na^+ şi al apei. Transportul activ al Na^+ din lumenul tubular se însoţeşte de un transport pasiv de apă şi, deoarece permeabilitatea epiteliului tubular este mai mare pentru apă decît pentru uree, concentraţia ureei în lichidul tubular creşte progresiv, ajungînd să o depăşească pe cea din lichidele peritubulare. Astfel se creează un gradient de concentraţie favorabil pentru transportul pasiv al ureei din lumenul tubular în interstiţiu. Creşterea concentraţiei intratubulare a ureei depinde de rata reabsorbţiei Na^+ şi a apei; de aceea, pe măsura creşterii reabsorbţiei acestora creşte şi concentraţia intratubulară a ureei, avînd ca urmare stimularea reabsorbţiei ei şi scăderea excreţiei, iar scăderea reabsorbţiei Na^+ şi a apei au ca rezultat diminuarea concentraţiei ureei în lichidul tubular şi creşterea excreţiei urinare.

Vasele sanguine ale zonei medulare renale constituie un schimbător contracurent şi, de aceea, ureea care a ieşit din tubii colectori în interstiţiu nu poate fi uşor drenată în sînge, ci se acumulează în lichidele peritubulare, ajungînd ca în spaţiul interstiţial al papilei concentraţia ureei să fie aproape similară cu cea a urinii. Aceste caracteristici morfofuncţionale au ca urmare pierderea unei cantităţi reduse de uree din urină.

Concentraţia plasmatică a ureei creşte rapid şi la niveluri ridicate în insuficienţele renale acute şi lent şi progresiv în cele cronice, prin intervenţia unor discordanţe între producerea şi excreţia ureei. În insuficienţele renale, producerea ureei în exces este consecinţa intensificării catabolismului protidic endogen şi a anumitor tulburări electrolitice, în special a scăderii clorului (azotemie prin cloropenie sau azotemie prerenală), iar excreţia diminuată este rezultatul scăderii rapide şi profunde (în insuficienţele renale acute) sau lente şi progresive (în insuficienţele renale cronice) a ratei filtrării glomerulare și, probabil, a creșterii reabsorbției tubulare a ureei filtrate.

Reabsorbția proteinelor. În opoziție cu opinia clasică, conform căreia proteinele nu pot străbate membrana glomerulară, s-a demonstrat că zilnic filtrează prin glomeruli în medie 5 mg/kg proteine plasmatice (aproximativ de 5 ori *pool*-ul total al proteinelor plasmatice), mai ales proteine cu moleculă mică (greutate moleculară sub 70 000 daltoni). Aceste proteine sînt apoi reabsorbite în tubii proximali, de aceea, în urină, concentrația proteinelor nu depășește 100 mg/24 de ore, cantitate nedecelabilă prin metodele calitative uzuale. Dintre proteinele urinare 1/3—1/2 sînt albumine, restul sînt globuline, în special α-globuline și, ca urme, au putut fi evidențiate și alte proteine cu molecule mai mari.

Concentrația medie a albuminei în lichidul din tubul proximal s-a dovedit a fi sub 10 mg/l, corespunzînd ultrafiltrării a peste 1,5 g pe zi, iar în condițiile creșterii concentrației plasmatice a albuminei printr-o perfuzie de albumină, excreția urinară de albumină crește proporțional cu nivelul albuminemiei. În condiții fiziologice, prin glomeruli filtrează cantități de albumină care pot fi reabsorbite aproape total, mecanismele de reabsorbție avînd o capacitate maximă (Tm) ușor superioară cantităților filtrate obișnuit. Pragul renal al albuminei plasmatice este de 6—7 g/100 ml, iar Tm de aproximativ 30 mg/min. Hemoglobina filtrează de asemenea prin glomeruli și, dacă nu depășește concentrația prag de 150 mg/100 ml, nu apare în urină, iar la concentrații mai mari eliminările urinare sînt proporționale cu nivelul hemoglobinei plasmatice. Tm hemoglobinei este de aproximativ 1 mg/min.

Proteinele prezente în ultrafiltrat sînt reabsorbite prin pinocitoză și apoi sînt degradate în celulele tubului proximal. Reabsorbția proteinelor pare a fi selectivă, unele proteine fiind reabsorbite aproape total (albumina), altele parțial (lizozimul) și altele aproape deloc (amilaza). Proteinele reabsorbite din ultrafiltrat apar în celulele tubulare sub formă de picături hialine, evidențiate atît în condiții fiziologice, cît mai ales în diverse stări patologice însoțite de proteinurie.

Cercetări mai recente asupra reabsorbției tubulare a unor diverse oligopeptide naturale (angiotensina II, bradichinina, acidul oftalmic etc.) sugerează că degradarea acestora ar avea loc în lumenul tubular. Astfel, prin microperfuzia de acid oftalmic într-un segment de tub proximal, s-a constatat că tripeptidul dispărea rapid din lichidul tubular, concomitent cu creșterea conținutului în aminoacizi al celulelor tubulare. Adăugarea în lichidul de perfuzie a unui inhibitor al absorbției aminoacizilor a fost urmată de acumularea aminoacizilor în lichidul tubular, aproape cu aceeași rată cu cea a dispariției tripeptidului, dovadă a degradării intraluminale.

Prezența în urină de cantități de proteine decelabile prin metode calitative sau chiar dozabile (proteinurie) poate fi consecința fie a depășirii capacității maxime tubulare de reabsorbție a proteinelor, datorită creșterii sarcinii filtrate din cauza creșterii concentrației plasmatice a unor proteine cu moleculă mai mică sau a lezării membranei glomerulare (glomerulonefrite, sindrom nefrotic etc.), fie a blocării mecanismelor tubulare de transport consecutiv eliminărilor urinare de cantități crescute de hemoglobină, albumină etc. sau a lezării lor în intoxicații cu săruri de

Pb, Hg, Ur, Cu etc. Dar proteinuriile pot fi și postrenale, apărînd în inflamații sau hemoragii ale căilor urinare excretoare.

Reabsorbția și secreția acidului uric. Acidul uric este principalul produs terminal al catabolismului purinelor la om și unele maimuțe superioare. Omul normal, avînd un regim alimentar lipsit de purine, elimină zilnic prin urină sub 500 mg acid uric, rezultat al catabolismului purinic endogen, iar dacă primește un regim normal, excreția urinară de acid uric se dublează. Deoarece pK acidului uric este 5,75, la pH plasmatic (7,40), aproximativ 98% din acidul uric se află sub formă de urați, iar în urină forma de eliminare diferă în funcție de pH, la pH=5,0 forma predominantă fiind acidul uric și la pH=7,0 cea mai mare parte (95%)) fiind prezentă ca urați.

Acidul uric filtrează liber glomerular, este reabsorbit apoi în proporție de 98% în tubii proximali și restul de 2% (care reprezintă aproximativ 20% din cantitatea totală excretată), împreună cu o cotă secretată, se elimină în urină. Cercetările recente au adus oarecare corectări acestor date clasice. Mai întîi s-a dovedit că nu întreaga cantitate de acid uric plasmatic poate filtra glomerular, o cotă, după unii autori pînă la 30% din total, fiind fixată de proteinele plasmatice. Reabsorbția acidului uric a fost studiată cu ajutorul unor substanțe considerate că ar inhiba aproape total și selectiv secreția tubulară de acid uric (acid pirazinic și pirazinamida). Modelul experimental se bazează pe premisele că secreția acidului uric ar avea loc într-un segment distal față de cel unde se produce reabsorbția și că substanțele respective ar inhiba total și selectiv numai secreția, fără a influența reabsorbția acidului uric, dar cercetări mai recente sugerează că atît reabsorbția, cît și secreția acidului uric ar avea loc în tubii proximali și că pirazinamida ar stimula și reabsorbția acidului uric. De aceea este încă dificil de precizat ponderea relativă a reabsorbției și secreției acidului uric în stabilirea cantității finale de acid uric și/sau urați excretate în urină în condiții normale și patologice. Rezolvarea acestor probleme este îngreuiată și de faptul că mecanismele de reabsorbție a uraților au o capacitate mult superioară cantităților filtrate glomerular, capacitate care nu este niciodată saturată la un subiect normal, precum și pentru că procesele de reabsorbție pot fi inhibate de alți compuși reabsorbiți (glicina) și de o serie de droguri care inhibează secreția tubulară a acizilor organici (carinamidă, probenecid, fenilbutazonă).

Transportul tubular al acidului uric nu este încă precizat, nu se știe nici forma de reabsorbție (acid uric, urat sau ambele), dar se admite că procesul este activ, mediat de o moleculă transportoare, saturabil, cu un Tm care ar corespunde concentrației plasmatice de 15—20 mg/100 ml (normal 4 mg/100 ml la femeie și 5 mg/100 ml la bărbat) și avînd anumite caracteristici comune cu mecanismele care asigură reabsorbția Na^+.

Prin micropuncții s-a demonstrat că secreția acidului uric are loc de-a lungul întregului tub proximal, dar predomină în porțiunile mai distale ale acestui segment, în timp ce în segmentele mai proximale domină reabsorbția. Dovezi indirecte sugerează că secreția acidului uric este un proces activ, avînd o cale comună cu a unor acizi organici (lactat, β-hidroxibutirat, acetoacetat, salicilat etc.).

Patologia acidului uric este dominată de hiperuricemii, deoarece, avînd o solubilitate redusă, creșterea concentrației plasmatice a acidului uric poate fi urmată de precipitarea uraților (tofi sau artrite gutoase, calculi urinari, nefropatia uratică etc.). Hiperuricemiile pot fi consecința creșterii ratei de sinteză, a scăderii excreției urinare de urați sau a ambelor mecanisme.

Reabsorbția calciului și a fosfaților. Reabsorbția acestor ioni este corelată și la nivel tubular renal, ca și la nivelul altor etape ale metabolismului fosfocalcic (absorbție intestinală, depunere și mobilizare osoasă, eliminări digestive).

Calciul filtrează glomerular atît sub formă ionică (în medie 1,18 mmol/l), cît și sub formă complexată (în medie 0,16 mmol/l). La adultul normal filtrează zilnic aproximativ 250 mmol, cu o rată de 160 µmol/min, iar în urină se excretă doar 2,5—5 µmol, deci, numai 0,5—1% din cantitatea filtrată, dovadă a activității unor puternice mecanisme de reabsorbție tubulară. Prin micropuncții s-a constatat că, în rinichiul de șobolan, tubul proximal reabsoarbe 50—55% din cantitatea de calciu filtrat, ansa Henle 20—30%, tubul distal 10—15% și canalele colectoare 2—8%. Reabsorbția tubulară a calciului se efectuează prin mecanisme active, deși nu poate fi exclusă și o reabsorbție pasivă. Demonstrarea prezenței proteinei calcipexice în celulele tubulare renale sugerează participarea acestei proteine în cadrul mecanismelor reabsorbției active a calciului.

Fosfații anorganici (Pi), prezenți în plasmă sub formă bivalentă (HPO_4^{2-}) și monovalentă ($H_2PO_4^-$), în raport de 4/1, filtrează glomerular cu o rată de 4—25 µmol/min, sînt prezenți în ultrafiltratul glomerular în concentrație medie de 170 mEq/l, iar în urină se elimină în medie doar 40 mEq/l, ceea ce dovedește intervenția unor mecanisme tubulare care realizează reabsorbția parțială a fosfaților filtrați. Procesul are loc în special în tubii proximali, unde la cîini și șobolani se reabsoarbe între 60 și 70% din sarcina filtrată, în segmentul drept al tubului contort proximal, ansa Henle și începutul tubului distal se mai reabsoarbe încă 5—10%, iar în nefronul distal, în funcție de conținutul în fosfați al lichidului tubular, se mai reabsoarbe între 10 și 25%, în urină eliminîndu-se obișnuit între 5 și 20% din cantitatea filtrată. Creșterea lentă a fosfatului prin perfuzie de fosfați este urmată de creșterea reabsorbției fosfaților filtrați pînă la o anumită rată, peste care creșterile ulterioare ale sarcinii filtrate sînt eliminate cantitativ în urină. Există deci o capacitate maximă de reabsorbție a fosfaților (TmP), la om în medie 0,13—0,14 µmol/min., relativ constantă la același subiect dar cu mari variații individuale. Reabsorbția fosfaților fiind limitată de Tm, orice creștere chiar moderată a fosfatemiei se va însoți de modificări corespunzătoare ale fosfaturiei, astfel rinichiul intervenind în reglarea fosfatemiei. Scăderea concentrației plasmatice a fosfaților este urmată de scăderea eliminărilor urinare de fosfați, deoarece pragul renal de excreție a fosfaților este ușor sub concentrația lor plasmatică normală. Mecanismele reabsorbției tubulare a fosfaților nu sînt încă precizate, dar apare mai probabilă intervenția unor mecanisme active, parțial comune cu cele care asigură reabsorbția glucozei, deoarece glucozuria scade reabsorbția fosfaților cu aproximativ 20%, același efect inhibitor avînd și anumiți aminoacizi (alanina, glicina, valina și triptofanul), Na^+ și HCO_3^-.

Reabsorbţia tubulară a calciului şi fosfaţilor este influenţată de numeroşi factori.

— Excreţia urinară a Na^+ influenţează atît calciuria, cît şi fosfaturia. Astfel, s-a demonstrat că perfuzia unor soluţii de NaCl măreşte excreţia urinară atît a Na^+, cît şi a Ca^{2+}, *clearance*-ul celor doi ioni fiind paralel în condiţiile unor ample variaţii ale *clearance*-ului Na^+. Paralelismul se menţine şi atunci cînd se modifică reabsorbţia Na^+ în tubul proximal şi ansa Henle prin creşterea acută a ratei filtrării glomerulare, administrarea de vasodilatatoare sau inhibitori ai reabsorbţiei Na^+ (acetazolamidă, parathormon, perfuzia de soluţii saline etc.). Distal ansei Henle, excreţia celor doi ioni este reglată separat, de aceea după administrarea unor diuretice de ansă (furosemid, acid etacrinic), care exercită efecte similare asupra ambilor ioni în ansa Henle, calciuria creşte mai mult decît natriuria, datorită disocierii reabsorbţiei celor doi ioni în nefronul distal; de asemenea, aldosteronul, care stimulează reabsorbţia Na^+ distal de ansa Henle, nu modifică şi calciuria. Perfuziile rapide de mari cantităţi de soluţii saline provoacă creşteri corespunzătoare ale excreţiei urinare de fosfaţi, acelaşi efect avînd şi vasodilataţia renală.

— Modificările concentraţiei plasmatice a Ca^{2+}, Mg^{2+} şi Pi afectează atît calciuria, cît şi fosfaturia. Astfel, hipercalcemia măreşte sarcina filtrată de calciu şi calciuria dar, cu toate că în aceste condiţii cantitatea totală de calciu reabsorbită este mai mare decît cea reabsorbită în condiţii normocalcemice, fracţia absolută reabsorbită din totalul calciului filtrat este mai mică, din cauza inhibării secreţiei de parathormon. Hipercalcemia măreşte şi excreţia urinară de Na^+, mult mai puţin însă comparativ cu creşterea calciuriei. Hipermagneziemia stimulează eliminările urinare de Ca^{2+} şi Na^+ prin efect direct asupra tubului proximal, prin inhibiţia secreţiei de PTH şi prin competiţia între Mg^{2+}, Ca^{2+} şi Na^+ pentru un transportor comun. Perfuziile rapide de calciu sau magneziu scad fosfaturia în condiţiile creşterii fosfatemiei, datorită inhibiţiei secreţiei de PTH, dar şi printr-un mecanism direct. Scăderea acută a calcemiei măreşte fosfaturia, probabil prin creşterea descărcărilor de PTH. Depleţiile de magneziu la om scad *clearance*-ul fosfaţilor, iar repleţiile magneziului şi PTH măresc *clearance*-ul fosfaţilor. Creşterea fosfatemiei diminuează calciuria, iar perfuziile de mari cantităţi de fosfaţi au efect contrar prin formarea de complexe saline calciu-fosfat, dar şi prin stimularea natriuriei şi prin pierderea obligatorie de cationi datorită anionului fosfat neresorbabil.

— Modificările presiunii de perfuzie a rinichiului influenţează de asemenea calciuria, creşterea fluxului sanguin renal mărind excreţia urinară de Ca^{2+} şi Na^+ atît prin activarea reabsorbţiei de apă în tubul proximal, cît şi prin inhibiţia reabsorbţiei acestor ioni în nefronul distal. Creşterile acute ale ratei filtrării glomerulare fără expandarea volumului lichidelor extracelulare este urmată de reabsorbţia a 97—98% din sarcina crescută de calciu, în timp ce creşterile cronice ale ratei filtrării pot provoca pierderi importante de calciu. Scăderile uşoare ale ratei filtrării (efect fizic) au ca urmare diminuarea sarcinii filtrate de Ca^{2+} şi Na^+ şi scăderea eliminărilor lor urinare.

— Tulburările echilibrului acido-bazic influenţează calciuria, mai ales acidozele metabolice care măresc calciuria prin acţiune directă tubulară.

Acidozele metabolice inhibează reabsorbţia în tubii proximali atît a Ca^{2+}, cît şi a Na^{+}, dar, ca urmare a schimburilor ionice Na^{+}—H^{+} din tubii distali, calciuria creşte, iar natriuria nu se modifică. Inaniţia prelungită provoacă atît calciurie, cît şi natriurie, calciuria fiind probabil consecinţa acidocetozei. Acidozele respiratorii nu modifică calciuria decît dacă se prelungesc. Alcalozele respiratorii scad calciuria, iar cele metabolice nu o influenţează. Influenţele tulburărilor echilibrului acido-bazic asupra fosfatemiei sînt mai puţin precizate. Alcalinizarea urinii scade reabsorbţia fosfaţilor, datorită unei competiţii pentru resorbţie între ionii fosfat şi bicarbonat, variaţiilor volumului lichidelor extracelulare şi hipocalcemiei. Perfuziile tubilor proximali cu soluţii de fosfaţi avînd pH diferit, prin variaţii ale raportului dintre fosfaţii mono- şi dibazici, au demonstrat reabsorbţie mai mare de Pi din soluţiile acide decît din cele bazice, iar administrarea de PTH în timpul perfuziei cu o soluţie acidă scade reabsorbţia, alcalinizînd soluţia. Din aceste date reiese că cei doi fosfaţi se reabsorb diferit şi PTH favorizează echilibrul spre ionul cel mai puţin resorbabil, alcalinizînd lichidul tubular. Acidoza metabolică nu influenţează la om TmP, dar măreşte fosfaturia, prin stimularea mobilizării de fosfaţi din ţesuturile moi şi sistemul osos.

— Parathormonul stimulează reabsorbţia tubulară a Ca^{2+} şi diminuează calciuria iar la hiperparatiroidieni, la care uneori calciuria este crescută ca urmare a sarcinii filtrate mai mari, scade *clearance*-ul renal al calciului. La hipoparatiroidieni, fracţia de calciu excretată urinar din totalul filtrat este relativ ridicată şi diminuează prin administrare de PTH. Parathormonul inhibează reabsorbţia de Ca^{2+}, Na^{+} şi Pi în tubul proximal. Ca atare, aceşti ioni ajung în concentraţii crescute în tubii distali, unde Ca^{2+} şi Na^{+} sînt reabsorbiţi, iar fosfaţii neabsorbiţi se elimină prin urină, hiperfosfaturia fiind acţiunea renală fundamentală a PTH. PTH provoacă fosfaturie prin scăderea TmP, efect mediat prin sistemul adenilatciclază — cAMP. Acţiunea fosfaturică a PTH deţine un rol fundamental în reglarea calcemiei, deoarece prin acţiune asupra oaselor se mobilizează atît calciul cît şi fosfaţii şi, dacă rinichii nu elimină excesul de fosfaţi, hiperfosfatemia scade calcemia atît direct, cît şi prin inhibarea secreţiei de PTH.

— Calcitonina în cantităţi mari stimulează eliminările urinare de Ca^{2+}, Na^{+} şi fosfaţi, probabil în special datorită scăderii reabsorbţiei Na^{+} în nefronul proximal. Asupra fosfaturiei, calcitonina exercită efecte diferite în funcţie de specie, la om stimulînd fosfaturia, efect care nu se datorează PTH, deoarece este prezent şi la paratiroidectomizaţi.

— Somatotropul hipofizar măreşte calciuria, ceea ce explică frecvenţa crescută a litiazei renale la acromegali. Deoarece la aceşti pacienţi există şi retenţie de Na^{+} cu creştere consecutivă a volumului lichidelor extracelulare, se admite că hipercalciuria ar fi secundară expansiunii cronice a volumului lichidelor extracelulare. Hormonul somatotrop la om scade excreţia de fosfaţi şi măreşte TmP prin acţiune directă asupra celulelor tubulare, independentă de PTH.

— Hormonii tiroidieni stimulează de asemenea calciuria, la hipertiroidieni existînd hipercalciurie cu bilanţ calcic negativ, iar la mixedematoşi calciurie scăzută. Probabil că aceste influenţe se exercită prin modificările reabsorbţiei de Na^{+}, dar nu se poate exclude şi un efect indirect prin inhibarea secreției de PTH. La hipertiroidieni sînt crescute și eliminările urinare de fosfați, secundare atît creșterii fosfatemiei și, deci, sarcinii filtrate, cît și scăderii reabsorbției tubulare.

— Mineralocorticoizii administrați la om pe perioade scurte stimulează reabsorbția Na^+, dar și pe cea a Ca^{2+}, iar după 4—5 zile de administrare, în timp ce excreția Na^+ s-a normalizat, calciuria a crescut uneori foarte mult. Aceste modificări sînt consecința variațiilor volumului lichidelor extracelulare; imediat după administrarea hormonilor crește volumul lichidelor extracelulare, ceea ce are ca urmare scăderea reabsorbției de Na^+ și mai puțin a Ca^{2+}, iar după normalizarea volemiei reabsorbția Ca^{2+} și a Na^+ în tubii proximali se menține scăzută, în timp ce în tubii distali se reabsoarbe intens doar Na^+ și, de aceea, natriuria se normalizează și hipercalciuria persistă. Mineralocorticoizii nu influențează reabsorbția fosfaților.

— Glucocorticoizii măresc eliminările urinare de calciu atît prin creșterea sarcinii filtrate, cît și prin scăderea secreției de PTH. Efectele asupra fosfaturiei sînt mai puțin precizate.

— Vitamina D în doze mari mărește calciuria, consecutiv atît creșterii calcemiei și măririi sarcinii filtrate, cît și a inhibării mecanismelor tubulare care asigură reabsorbția calciului. În schimb, la animale rahitice vitamina D inițial scade calciuria fără modificări ale calcemiei și numai după 6 zile de administrare se constată hipercalcemie și hipercalciurie, deoarece vitamina D stimulează reabsorbția totală a calciului, dacă efectul nu este contracarat de hipercalcemie. Prezența proteinei calcipexice în celulele tubulare renale sugerează că vitamina D, prin compusul său activ $[1,25(OH_2)CC]$, ar stimula reabsorbția tubulară a calciului consecutiv activării sintezei acestei proteine. În schimb, vitamina D și compusii săi activi scad fosfaturia, stimulînd reabsorbția tubulară a fosfaților, prin activarea directă a mecanismelor de transport al fosfaților.

Hipercalciuriile, caracterizate prin eliminări urinare zilnice de calciu peste 300 mg la bărbați și peste 250 mg la femei, sînt consecința hipercalcemiilor de diverse etiologii sau a scăderii capacității tubulare de recuperare a calciului filtrat. Aceleași mecanisme principale intervin și în patogenia hiperfosfaturiilor.

ROLUL RINICHIULUI ÎN MENȚINEREA HOMEOSTAZEI VOLEMICE ȘI A OSMOLALITĂȚII LICHIDELOR ORGANISMULUI

Volumul și osmolalitatea lichidelor extracelulare tind să se modifice permanent și ca urmare să influențeze și constantele lichidelor intracelulare, datorită metabolismului celular, aportului de apă și electroliți în proporții necorespunzătoare cu cele ale acestui sector și pierderilor hidrice cu conținut electrolitic variat. Cu toate acestea, atît volumul, cît și osmolalitatea lichidelor extracelulare și celulare se mențin aproape constante, prin activitatea unor mecanisme de reglare extrem de sensibile și de eficiente, care sînt mobilizate prompt de îndată ce apar tendințe de modificare a acestor importanți parametri ai homeostaziei.

Rolul fundamental în reglarea volumului și osmolalității lichidelor extracelulare și, prin intermediul acestora, și ale celor celulare, aparține Na^+, cel mai abundent cation al lichidelor extracelulare, reprezentînd peste 90% din totalul substanțelor osmotic active prezente în acest sector. Cu toate că în celule, oase, colagen etc. se găsesc cantități însemnate de Na^+, importantă pentru reglarea volumului și osmolalității lichidelor extracelulare este concentrația plasmatică a Na^+, variabilă între 136 și 143 mEq/l. Creșterile sau scăderile concentrației plasmatice a Na^+ se însoțesc de modificări corespunzătoare ale volemiei și osmolalității plasmatice, care mobilizează rapid mecanismele de reglare ce încearcă readucerea la normal a constantelor modificate. Variațiile fiziologice ale concentrației plasmatice a Na^+ crează gradiente osmotice, care determină transferuri corespunzătoare de apă și sare în sectorul celular, pînă la egalizarea osmolalității celor două sectoare. Variațiile mai importante ale sodemiei, care se însoțesc și de modificări corespunzătoare ale volumului și osmolalității lichidelor extracelulare și ale volemiei, stimulează receptorii specifici (osmo- și volumreceptori) endovasculari și hipotalamici care, prin modificări corelate ale aportului hidric (senzație de sete) și ale eliminărilor hidro-saline urinare, izbutesc, în anumite limite, să normalizeze situația. În cazul unor modificări și mai mari ale volumului și osmolalității extracelulare, cu toată mobilizarea maximală a mecanismelor de reglare, constantele respective nu pot fi readuse la normal și se instalează dereglări hidro-electrolitice (deshidratări sau hiperhidratări, hiper-, hipo- sau izotone).

Eliminările hidro-electrolitice au loc în condiții fiziologice pe mai multe căi (pulmonară, cutanată, digestivă și mai ales renală), controlate de mecanisme specifice. Singura cale reglabilă în funcție de echilibrul hidro-electrolitic al organismului este cea renală, rinichiul putînd elimina cantități variabile de urină cu concentrații între 30 și 1 400 mOsm/l, deci, de la valori inferioare celor ale filtratului glomerular pînă la valori de 5 ori superioare acestora. Capacitatea de concentrare urinară nu poate depăși însă 1 400 mOsm/l (corespunzînd greutății specifice de 1 035), de aceea pentru eliminarea produșilor terminali ai unui organism în echilibru metabolic este necesar ca diureza să fie de cel puțin 500 ml/24 de ore (diureza obligatorie). Cantitățile suplimentare, care în condițiile unui aport hidric excesiv pot depăși chiar 3 000 ml/24 de ore, depind de starea de hidratare a organismului (diureza facultativă). Prin capacitatea de a elimina urini în cantități și cu concentrații variabile, rinichiul corectează permanent tendințele fiziologice de modificare ale volumului și osmolalității lichidelor extracelulare și intravasculare, menținînd homeostazia hidro-electrolitică.

Mecanismele care realizează adaptările funcționale renale adecvate necesităților organismului sînt extrem de complexe și încă incomplet precizate. Ele acționează la diverse niveluri ale nefronului, modificînd adecvat și corelat eliminările hidrice și saline. Eliminările urinare hidro-saline, deși intim corelate, fiind controlate de mecanisme specifice, vor fi prezentate separat.

REABSORBŢIA ŞI EXCREŢIA APEI

În condiţii fiziologice prin rinichi se filtrează zilnic aproximativ 180 l, iar cantitatea de urină eliminată în acelaşi interval este de 1 000—1 500 ml, ca urmare a reabsorbţiei a peste 99% din lichidul filtrat. Aceeaşi cantitate de substanţe de catabolism poate fi eliminată în 500 ml urină avînd concentraţia de 1 400 mOsm/l, sau în 23,3 l urină avînd concentraţia 30 mOsm/l, în ultimul caz reabsorbindu-se doar 87% din filtratul glomerular. Deci, atunci cînd urina este concentrată se reţine apă în exces faţă de substanţele dizolvate, iar cînd urina este diluată se pierde în exces apă faţă de substanţele dizolvate, proces de mare importanţă pentru reglarea osmolalităţii lichidelor organismului.

În tubul contort proximal filtratul glomerular, avînd aceeaşi presiune osmotică cu plasma, scade progresiv în volum, la sfîrşitul acestui segment ajungînd la aproximativ 1/3 din volumul iniţial. Reabsorbţia este izoosmotică, lichidul tubular menţinîndu-şi nemodificată presiunea osmotică. Imensa cantitate de apă reabsorbită în tubii contorţi proximali este inegal repartizată, porţiunea contortă a tubului avînd o capacitate de reabsorbţie dublă faţă de cea dreaptă. Cantitatea de apă reabsorbită în tubii proximali constituie reabsorbţia obligatorie şi se realizează în întregime pasiv, fiind consecinţa transportului activ al sărurilor (mai ales de sodiu), glucozei, aminoacizilor, citratului, lactatului etc., rolul principal aparţinînd Na^+.

Sărurile de sodiu (clorura şi bicarbonatul), pătrunse în celulele segmentelor iniţiale ale tubului contort proximal, sînt eliminate activ în spaţiile laterobazale celulare şi, mărind presiunea osmotică a lichidelor din aceste spaţii, determină un transfer de apă din celule de-a lungul unui gradient osmotic. Substanţele organice prezente în filtratul glomerular, care probabil că pătrund din lumen în spaţiile intercelulare, prin efectul osmotic pe care îl exercită, stimulează suplimentar transferul de apă din celule şi din lumen în aceste spaţii. Astfel se creează în spaţiile intercelulare o presiune hidrostatică uşor superioară celei a mediilor înconjurătoare şi apa se va scurge spre membrana bazală şi reţeaua capilară.

Această ipoteză a fost recent viu criticată, deoarece nu a fost evidenţiată hipertonicitatea intercelulară, iar joncţiunile intercelulare, care se presupunea că sînt impermeabile pentru apă şi substanţe solvite, s-au dovedit permeabile. De aceea, au fost propuse alte modele care postulează o uşoară hipertonie intercelulară.

Ipoteze recente admit că tubulocitele segmentului contort proximal, expuse la o concentraţie crescută de $NaHCO_3$ reabsorb intens această sare, care va fi apoi transportată în spaţiile intercelulare. Hipertonia osmotică astfel creată va atrage apă, care va scădea uşor concentraţia Cl^-. Gradientele osmotice dintre lumenul tubular şi spaţiile intercelulare, determinate de concentraţia crescută a bicarbonatului şi de concentraţia scăzută a clorului, continuă să-şi exercite efectul din cauza coeficientului de reflecţie al joncţiunii, mai mare faţă de bicarbonat decît faţă de clor. Transportul activ al Na^+ însoţit de Cl^- prin membranele bazolaterale şi transportul pasiv al Cl^- însoţit de Na^+ prin joncţiune ar acţiona sinergic. Fluxul osmotic de apă care traversează joncţiunea va antrena şi sare și alte substanțe solvite *(solvent drag)*, iar apa care părăsește spațiile intercelulare va antrena substanțele solvite din aceste spații. În partea bazală substanțele organice și sărurile ajunse în spațiile peritubulare vor contribui, prin efectul osmotic pe care îl exercită, la reabsorbția apei.

Andreoli și Schafer (1979) (1) au demonstrat pe rinichiul de iepure că *pars recta* a tubului contort proximal are o conductibilitate hidrostatică transepitelială ridicată (Pf=3 000—4 000 μm/s) și au calculat că reabsorbția netă de apă, măsurată pe segmente de tub perfuzate *in vitro*, poate fi explicată doar prin variațiile concentrației intraluminale a Cl^- care crește, a HCO_3^- care scade și a Na^+ a cărui scădere de 0,62 mmol/l (Pf=3 000 μm/s) sau de 0,47 mmol/l (Pf=4 000 μmol/s), cuplată cu diferența concentrațiilor transepiteliale ale Cl^- și ale HCO_3^-, poate determina fluxul de apă de 0,46 ml/min/mm, observat în aceste condiții. Același calcul, aplicat tubului contort proximal, demonstrează că reducerea cu 2—4 mmol/l a concentrației intraluminale a Na^+ poate explica valoarea fluxului net de apă, care are loc în acest segment *in vivo*. Această estimare este chiar în exces, deoarece nu ține seama de reabsorbția concomitentă de apă care are loc în primele convoluții ale tubului, datorată reabsorbției substanțelor organice filtrate (glucoză, citrat, lactat, aminoacizi). Conform acestei ipoteze mica diferență de presiune osmotică între lumenul tubular și mediul bazal — diferență nedecelabilă prin tehnicile convenționale — ar fi suficientă pentru a explica reabsorbția apei în tubii proximali, fără a fi necesară existența unui compartiment hipertonic intercelular.

Morel (1976) susține că fiecare microvilozitate a marginii „în perie", a celulelor tubilor proximali conține proteine contractile organizate ca o celulă musculară, deținînd un rol determinant în transportul intracelular al lichidului tubular și al constituenților săi (16).

Bressler (1978) sugerează că reabsorbția apei s-ar datora dezvoltării unor forțe osmotice de către moleculele mari, care se eliberează intracelular consecutiv proceselor metabolice, iar ionii și moleculele mici din lichidul tubular s-ar absorbi prin antrenarea de către solvent *(solvent drag)* (3).

Diversele modele preconizate recent atribuie, deci, rolul important în reabsorbția apei spațiilor intercelulare, susținînd că proprietățile pasive ale tubului proximal ar fi determinate de calea șuntată intercelulară, care ar afecta transferurile nete transepiteliale ale Na^+, modulînd valoarea fluxului pasiv, dirijat dinspre spațiile intercelulare spre lumenul tubular (6).

Din spațiile intercelulare apa ajunge în capilarele peritubulare, datorită presiunii oncotice dezvoltată de proteinele plasmatice. Această ipoteză se bazează pe o serie de date, care dovedesc că diminuarea concentrației proteinelor în capilarele postglomerulare inhibă reabsorbția absolută a apei în cursul expansionării volumului lichidelor extracelulare. Efectul presiunii coloidosmotice peritubulare explică și așa-numitul echilibru glomerulo-tubular, concept care traduce constanța fracțiunii din filtratul glomerular reabsorbită în condițiile modificării ratei filtrării glomerulare. Presiunea coloidosmotică postglomerulară depinde de valoarea fracțiunii debitului plasmatic renal ultrafiltrat prin glomeruli și de aceea modificările filtrării induc variații ale concentrației proteinelor în capilarele peritubulare, suficiente ca să modifice capacitatea de reabsorbție a apei proporțional cu modificarea filtrării. Variațiile presiunii hidrostatice în capilarele peritubulare ar putea să afecteze rata transferului de lichide în spațiile intercelulare modificînd permeabilitatea căii intercelulare, fiind dovedit că rezistența electrică a căii intercelulare evoluează paralel cu diferența presiunii hidrostatice transmurale. Aceste variații ale rezistenței ar putea, deci, să modifice fluxul pasiv și consecutiv să schimbe eficiența transportului activ al Na^+. Această ipoteză ar putea explica efectul diuretic al hipertensiunii arteriale. În schimb, variațiile presiunii hidrostatice a lichidului interstițial, probabil, că nu influențează semnificativ transferul de apă.

Reabsorbția tubulară de apă și substanțe solvite este reglată hormonal prin hormonul paratiroidian, care influențează reabsorbția de apă, Na^+ și fosfați prin generarea de cAMP la nivelul membranei plasmatice bazolaterale a tubulocitelor. Nervii simpatici renali influențează de asemenea procesele de reabsorbție în tubii contorți proximali, secționarea nervilor splenhnici fiind urmată de diureză cu natriureză prin inhibiția transportului apei și sodiului.

În *ansa Henle* se reabsoarbe încă aproximativ 5% din filtratul glomerular, nefronii corticali și cei juxtaglomerulari avînd o contribuție inegală datorită diferenței între lungimea ansei lor. Importanță deosebită au nefronii juxtamedulari, ale căror anse pătrund profund în medulara renală, unde lichidele interstițiale au osmolalitatea în creștere progresivă, ajungînd la vîrful papilei la valori de cîteva ori superioare celor plasmatice. Permeabilitatea pentru apă și sare a celor două ramuri ale ansei este diferită, explicînd participarea lor inegală în procesele de reabsorbție hidro-salină. În ramura descendentă a ansei, foarte permeabilă pentru apă, are loc transferul de apă în interstițiu, lichidul intratubular devenind hiperton, iar în ramura ascendentă, ca urmare a pompării active a Cl^- și a transportului pasiv și activ al Na^+ din lichidul tubular în interstiții, osmolalitatea lichidului tubular scade progresiv, ajungînd în tubii distali la valori inferioare celor plasmatice.

În *tubii distali și colectori,* desemnați adeseori împreună sub denumirea de segmentul distal al nefronului, prin modularea secreției de hormon antidiuretic (ADH), are loc ajustarea volumului și osmolalității urinare în funcție de starea de hidratare a organismului. În absența ADH permeabilitatea tubilor distali și colectori pentru apă este foarte redusă, dar deoarece reabsorbția Na^+ continuă și la acest nivel, împreună cu Na^+ se reabsoarbe și o cantitate de apă de aproximativ 8% din filtratul glomerular, eliminîndu-se o urină foarte diluată, care reprezintă aproximativ 12% din volumul urinii primitive.

Hormonul antidiuretic, secretat în special de neuronii hipotalamici ai nucleilor supraoptici și într-o măsură redusă de neuronii nucleilor paraventriculari, migrează de-a lungul fibrelor tractului hipotalamo-hipofizar pînă în lobul neural al hipofizei, unde este depozitat și de unde va fi eliberat în funcție de variațiile osmolalității plasmatice. În condițiile unei osmolalități plasmatice normale (aproximativ 290 mOsm/l), hormonul se descarcă în cantități care asigură un nivel plasmatic constant de aproximativ 2 pg/ml; scăderile presiunii osmotice a plasmei sub acest nivel sistează descărcările de ADH, iar creșterile le activează. Modificările osmolalității plasmatice (1—2 m Osm/l), excitantul fiziologic al descărcărilor de ADH, acționează asupra unor celule hipotalamice care se comportă ca microosmoreceptori, expandîndu-se în condițiile hipotoniei plasmatice și ratatinîndu-se în condiții de hipertonie. Aceste modificări de volum ale osmoreceptorilor hipotalamici declanșează impulsuri nervoase care se transmit hipofizei posterioare, modulînd descărcările de ADH. Osmoreceptori care pot influența descărcările de ADH mai există și la nivelul sinusului carotidian, precum și în sistemul port. Rata descărcărilor de ADH mai poate fi modificată și prin stimularea unor receptori de distensie situați în zonele vasculare de joasă presiune (vasele mari, atrii, vasele pulmonare etc.) și mai ales a celor situați în zonele vasculare de mare presiune (sinusul carotidian, aortă etc.), stimulați de către variațiile volumului lichidelor extracelulare și plasmatice. Deoarece obișnuit modificările osmolalității și ale volumului lichidelor extracelulare și plasmatice evoluează asociat, descărcările de ADN sînt în general rezultatul stimulării concomitente a osmoreceptorilor și a receptorilor de distensie. În anumite condiții patologice și alți stimuli pot determina descărcări de ADH (frica, emoțiile negative, durerea, anumite droguri: anestezicele generale, morfina, sedativele etc.) prin stimularea nervoasă directă.

Descărcat în circulație, ADH se fixează la șobolani pe membrana plasmatică a celulelor tubilor distali și colectori, în timp ce la maimuțe și om acționează doar asupra tubilor colectori (22). Sub acțiunea ADH este stimulată activitatea adenilatciclazei și, consecutiv, producerea de cAMP, proces modulat de norepinefrină și prostaglandina E_1. Sub acțiunea cAMP este activată o proteinchinază care mărește permeabilitatea nefronului distal pentru apă și, ca urmare, o anumită cantitate de apă trece în interstițiul hiperton, consecutiv scăzînd volumul și crescînd concentrația urinii. La șobolanul în antidiureză maximă, sub acțiunea descărcărilor de ADH, se reabsoarbe 99,86% din apa filtrată, urina devenind de 6,4 ori mai concentrată decît plasma, în timp ce la om capacitatea de concentrare urinară este mai redusă, reabsorbindu-se în aceleași condiții 99,7% din apa filtrată și urina devenind doar de 4 ori mai concentrată decît plasma (1 400 mOsm/l).

Mecanismul concentrării urinii față de plasmă, modulat sub influența descărcărilor de ADH în funcție de starea de hidratare a organismului, depinde de menținerea unui gradient de osmolalitate în creștere de la baza spre vîrful piramidelor medulare, gradient datorat faptului că ansele Henle acționează ca multiplicatori de concentrație contracurent și vasele drepte ca schimbători contracurent.

Sistemul de schimb contracurent este utilizat de mult în tehnică pentru economisirea consumurilor energetice. În modelul termic din fig. 2.2 în partea stîngă este figurat un tub drept prin care circulă cu o rată constantă un lichid, care la intrarea în tub are temperatura de 30° și, sub influența unui dispozitiv încălzitor situat la mijlocul tubului, iese la o temperatură de 40°, iar în partea dreaptă, același dispozitiv încălzitor, situat la nivelul curburii unui tub în U, cu aceeași cantitate de căldură încălzește lichidul, prin schimb de căldură între ramurile tubului, pînă la 90° la nivelul curburii și aici cu încă 10°, ajungînd la 100°.

Ansele Henle, avînd forma de ac de păr, s-a presupus că ar funcționa similar sistemului de schimb multiplicator contracurent, ipoteză confirmată de numeroase cercetări. În ramura descendentă a ansei, relativ impermeabilă pentru sare și uree, dar foarte permeabilă pentru apă, pe măsura coborîrii în zonele medulare externă și internă — zone a căror osmolalitate crește progresiv — are loc un transfer de apă spre interstițiu, pînă ce presiunea osmotică a lichidului tubular se apropie de cea a lichidelor interstițiale medulare. Dar, deoarece substanțele osmotic active din lichidul tubular constau mai ales din sare și doar într-o mică măsură din uree, iar lichidele interstițiale medulare au o concentrație crescută de uree, atunci cînd cele două lichide ajung la aceeași osmolalitate lichidul tubular va avea o concentrație de sare superioară celei din lichidele interstițiale. Puțin înainte de curbura ansei și apoi în segmentul subțire al ramurii ascendente a ansei, permeabilitatea pentru apă scade foarte mult, concomitent cu creșterea permeabilității pentru sare, avînd ca rezultat un transfer de sare din lichidul tubular. Ca urmare, crește concentrația sării în lichidele interstițiale medulare și este diluat lichidul tubular. Deși teoretic se poate admite că transportul sării în partea subțire a ramurii ascendente a ansei este complet pasiv, nu se poate exclude nici intervenția unui transport activ al sării, deoarece în acest segment tubular s-a evidențiat cea mai puternică activitate a Na^+—K^+-ATP-azei. La ieșirea din ansa Henle, consecutiv transferurilor neconcordante de apă și sare, lichidul tubular scade cu 15% față de volumul intrat și este hipoton față de plasmă (fig. 2-3).

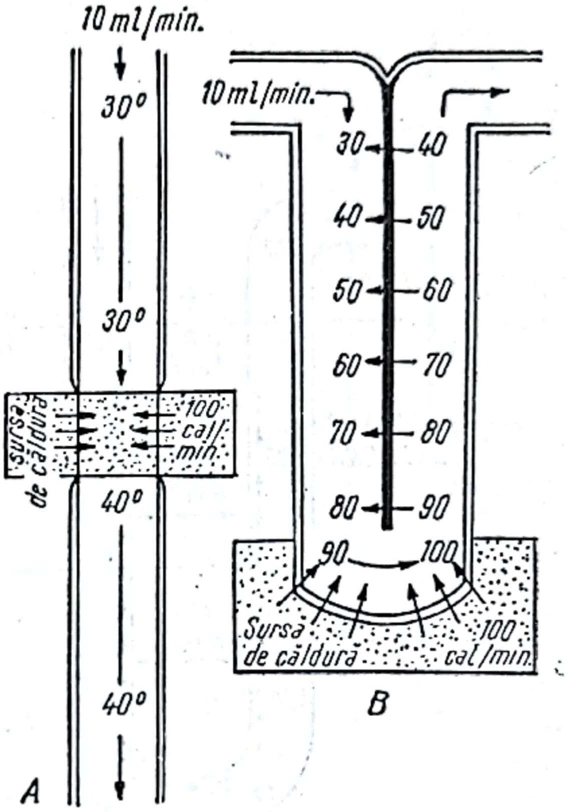


Fig. 2.2. Principiul schimbului contracurent pe modele termice (reprodusă după Pitts R. F., 1974).

În tubii distali și colectori continuă a se pierde sare din lichidul tubular, dar pierderile sînt din ce în ce mai reduse din cauza scăderii progresive a concentrației intratubulare a sării. Permeabilitatea tubilor distali pentru uree fiind redusă, importanța osmotică a acestei substanțe crește progresiv și, pe măsură ce tubii colectori pătrund mai adînc în medulara externă, crește suplimentar și concentrația intratubulară a ureei, ca urmare a pierderilor de apă. În schimb, în medulara internă, în prezența ADH, crește permeabilitatea tubulară pentru uree și, consecutiv transportului ureei în lichidele interstițiale și de aici în sînge, presiunea osmotică a lichidului tubular devine egală cu cea a lichidelor interstițiale medulare. Din cauza eficienței mecanismului de schimb contracurent, ureea este sechestrată în spațiile interstițiale. Doar o cantitate minimă ajunge în sînge prin vasele drepte ascendente, cea mai mare parte a ureei reintră în segmentul subțire al ansei Henle și recirculă în medulară (fig. 2.4). Deoarece volumul fluxului lichidian prin ansa Henle este de cîteva ori mai mare decît cel care străbate tubii colectori, pierderea unor cantități reduse de sare în timpul străbaterii ansei este suficientă pentru a produce creșterea de cîteva ori a concentrației urinii în tubii colectori.

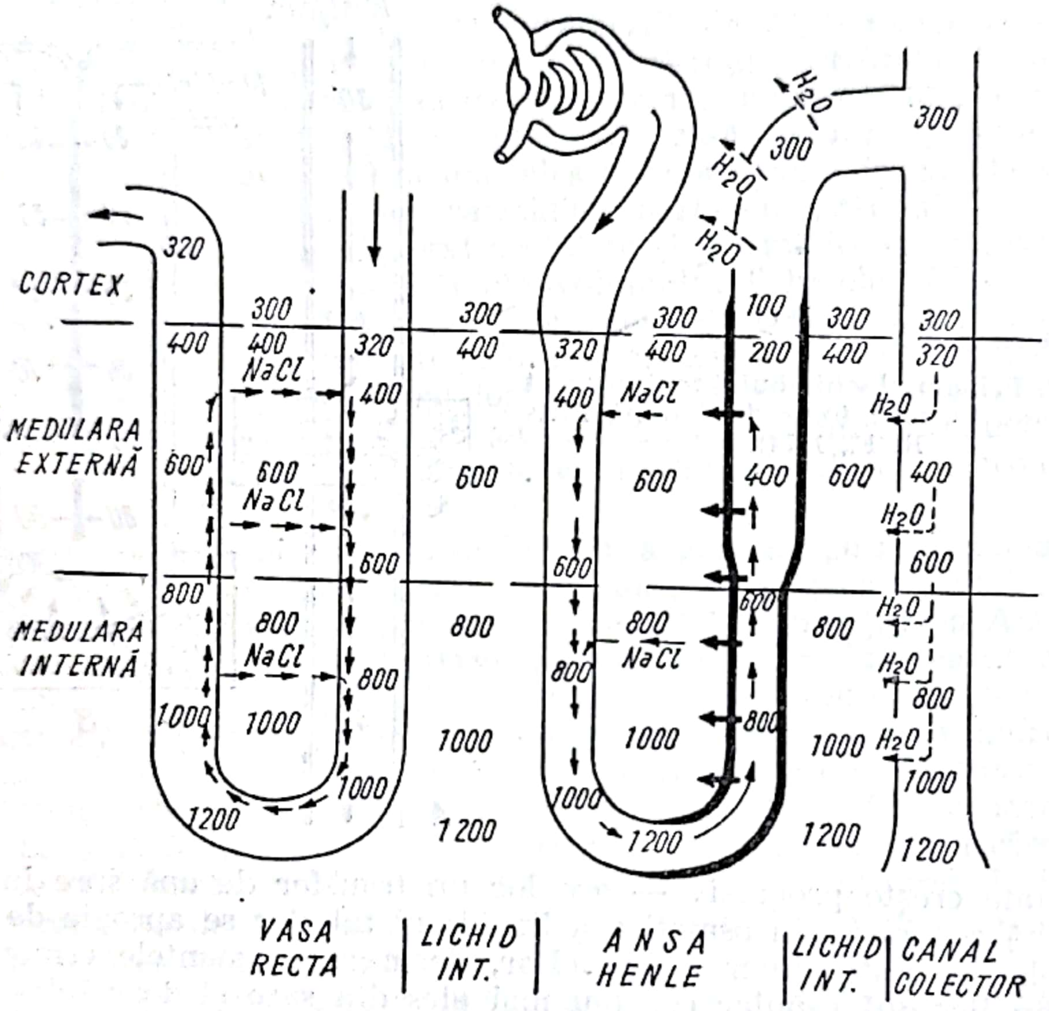


Fig. 2.3. Concentrarea urinii prin mecanismul multiplicator contracurent (variabile ale mOsm/l) (reprodusă după Guyton A. G., 1976).

Funcționarea sistemului multiplicator contracurent necesită existența gradientului osmotic, determinat de concentrația crescută de sare și uree în lichidele interstițiale medulare, gradient menținut datorită proprietăților morfofuncționale ale vaselor drepte, care acționează ca schimbători contracurent. Substanțele osmotic active (în special sarea și ureea) difuzează în interstițiu din vasele care duc sîngele spre corticală și reintră în vasele care coboară în medulară, iar apa circulă în sens invers. Hipertonia lichidelor interstițiale medulare se datorează, deci, recirculației substanțelor osmotic active în medulara renală și scurtcircuitării acesteia de către apă, care, transportată din tubi în interstițiu, este readusă în circulație prin vasele drepte. Procesul pasiv de schimb contracurent depinde de difuziunea apei și a substanțelor osmotic active în ambele direcții și, de aceea, nu poate menține gradientul osmotic de-a lungul piramidelor, dacă încetează multiplicarea concentrării contracurent în ansele Henle (22).

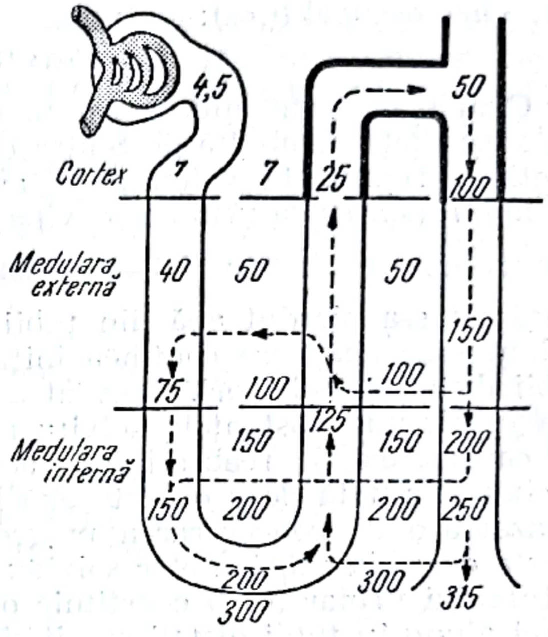


Fig. 2.4. Recirculația tubulară a ureei. (reprodusă după Guyton A. G., 1976).

În cazul formării unor urini diluate, lichidul ajuns hipoton în tubul distal este diluat în continuare, prin reabsorbția sării, care continuă și în tubii colectori. Diluția urinii prin reabsorbția activă de sare are loc deci într-un segment nefronic cu permeabilitate redusă pentru apă, de aceea eliminarea urinii diluate depinde de absența ADH. În cazul formării unei urini concentrate, permeabilitatea pentru apă a tubilor colectori (poate și a celor distali) este crescută în prezența ADH și, pe măsură ce lichidul străbate segmentul distal al nefronului, dispare gradientul osmotic determinat de reabsorbția Na^+ și a Cl^- și, cu toate că încă se mai reabsoarbe o cantitate redusă de sare, urina devine izotonă înainte de a ajunge în porțiunea medulară a sistemului colector. Apoi, după pătrunderea tubilor colectori în medulară, lichidul tubular izoton pierde cantități suplimentare de apă, devenind mai hiperton decît plasma.

Concentrațiile cele mai mari și cele mai mici se produc doar atunci cînd excreția de substanțe solvite este relativ scăzută, iar pe măsură ce crește excreția acestor substanțe urinile diluate devin mai puțin diluate și cele concentrate mai puțin concentrate. Acest proces se înțelege mai ușor dacă se consideră fluxul urinar a fi constituit din două fracțiuni, una conținînd toate substanțele solubile excretate în concentrație similară cu cea plasmatică și cealaltă constituită de apa în exces față de fracțiunea izotonică. Fracțiunea izotonică se calculează împărțind cantitatea totală de substanțe solvite, determinate prin înmulțirea fluxului urinar cu osmolalitatea urinii (Uos.V), la osmolalitatea plasmatică (Pos). Valoarea obținută are dimensiunile unui *clearance* și, de aceea, este denumită *clearance osmolal* (Cos):

$$\mathrm{Cos} = \mathrm{Uos} \cdot \mathrm{V/Pos}$$

Cînd urina este diluată fluxul urinar depășește *clearance*-ul osmolal cu o cantitate denumită de Smith *clearance*-ul apei libere (C_{H_2O}). Această cantitate reprezintă volumul de apă care trebuie extras din fluxul pe un minut pentru ca urina să devină izotonică:

$$C_{H_2O} = V—(\mathrm{Uos} \cdot \mathrm{V/Pos}); \text{ deci, } C_{H_2O} = V—\mathrm{Cos}.$$

Dacă nu s-a pierdut apă din tubii distali și colectori C_{H_2O} reprezintă volumul de apă care conținea inițial sarea reabsorbită în ansele Henle, tubii distali și colectori. Cantitatea de apă, care poate fi excretată peste cea conținînd substanțele solvite în soluție izotonică, este deci limitată de capacitatea de reabsorbție a acestor segmente tubulare. Această capacitate limitată de a excreta apă liberă de substanțele solvite este răspunzătoare de concentrarea progresivă a urinii diluate, pe măsură ce crește excreția substanțelor solvite; în aceste condiții porțiunea izotonică a fluxului urinar (Cos) constituie o parte mai mare din fluxul total (V). Cînd ajung în tubii distali cantități de Na^+ insuficiente pentru saturarea capacității de reabsorbție, sau cînd o parte din apa eliberată prin absorbția sării difuzează din tubii distali, C_{H_2O} poate fi submaximal.

Cînd urina este concentrată, fluxul urinar este mai mic decît *clearance*-ul osmolal, deci, trebuie să se adauge apă pentru ca urina să devină izotonă. Astfel C_{H_2O} capătă o valoare negativă, desemnată de Smith ca T_{H_2O} (24). Deoarece forța care realizează pierderea apei din urină în timpul străbaterii tubilor colectori este consecința transportului extratubular al sării în ramura ascendentă a ansei Henle, cantitatea de apă astfel pierdută (T_{H_2O}) nu poate fi mai mare decît echivalentul osmotic al sării depozitată de ansă în medulară. Valoarea T_{H_2O} fiind limitată, pe măsură ce crește excreția de substanțe dizolvate scade concentrația urinii, deoarece fracțiunea izotonă (Cos) constituie o parte mai mare din volumul total (V) (24).

Importanța relativă a proceselor de diluție și concentrare poate fi exemplificată la un subiect care elimină substanțe solvite necesitînd excreția zilnică a 2 l urină izotonă. Dacă urina ar fi diluată maximal ar trebui să elimine zilnic aproximativ 20 l, iar dacă ADH ar efectua creșterea concentrației urinare doar pînă la izotonicitate cu plasma ar fi conservați aproximativ 18 l de apă. Aceeași cantitate de substanțe solvite, dacă ar fi excretată într-o urină concentrată maximal, ar trebui ca volumul urinar să scadă la aproximativ 500 ml, recuperînd încă 1,5 l apă. Din aceste date reiese că apa recuperată prin neeliminarea unei urini diluate este mult mai importantă cantitativ decît cea conservată prin formarea unei urini concentrate.

REABSORBȚIA ȘI EXCREȚIA Na^+ ȘI Cl^-

Natriul este principalul cation al lichidelor extracelulare și de aceea volumul și osmolalitatea acestui sector hidric depind de capitalul sodic al organismului și de concentrația plasmatică (și extracelulară) a ionului, la rîndul său, reglată prin excreția renală. Na^+ intervine de asemenea în reglarea echilibrului acido-bazic, excitabilitatea neuromusculară și alte procese biologice fundamentale. Deoarece la cele mai multe etape, metabolismul Na^+ este strîns corelat cu cel al Cl^-, eliminările urinare de Na^+ sînt asociate în special cu cele de Cl^- (deși Na^+ se elimină în urină și împreună cu alți anioni, mai ales în condiții patologice). Eliminările urinare de Na^+ sînt controlate de mecanisme extrem de sensibile și de eficiente, care corelează cantitățile excretate urinar cu cele ingerate. De aceea, în funcție de necesitățile organismului, eliminările urinare de sodiu pot varia între 1 și 400 mEq/24 de ore.

Na^+ filtrează zilnic în cantități de aproximativ 25 000 mEq, aproximativ de 6 ori capitalul sodic al organismului, concentrația sa în ultrafiltratul glomerular fiind identică cu cea plasmatică (136—143 mEq/1). În condiții fiziologice se reabsoarbe 96—99% din cantitatea de Na^+ filtrată, iar în urină se elimină doar 100—200 mEq/zi, restul fiind reabsorbit pe toată lungimea tubului, în proporții și prin mecanisme diferite.

Tubul proximal este segmentul nefronic unde se reabsorb aproximativ 2/3 din Na^+ filtrat, în cea mai mare parte cuplat cu Cl^- și parțial cu HCO_3^- și alți anioni, această din urmă fracțiune fiind legată funcțional de acidifierea urinii și controlul echilibrului acido-bazic. Reabsorbția Na^+ în tubii proximali este izoosmotică, neînsoțită de modificări ale presiunii osmotice a ultrafiltratului, deoarece concomitent cu Na^+ se reabsoarbe și o cantitate corespunzătoare de apă. Micropuncțiile au evidențiat importante diferențe funcționale între segmentele contort și drept ale tubului proximal.

În segmentul inițial contort (primii 1—2 mm), transportul activ al Na^+, contra unor gradiente de concentrație și electrice, este cuplat cu reabsorbția masivă de lichide. Intervenția unor mecanisme active în reabsorbția Na^+ la acest nivel este demonstrată de scăderea reabsorbției Na^+ și apei, cu diureză osmotică consecutivă, după injectarea i.v. a unor zaharuri care filtrează glomerular, dar nu se reabsorb în tubi (manitol, rafinoză), precum și de blocarea reabsorbției Na^+ și a apei prin inhibitori metabolici (cianuri, refrigerație) sau prin inhibarea Na^+—K^+—ATP-azei. În partea proximală a segmentului contort, odată cu Na^+ se reabsoarbe și HCO_3^-, mai rapid decît Cl^-, avînd ca urmare scăderea concentrației tubulare a HCO_3^- și creșterea concentrației Cl^-, realizîndu-se astfel un gradient de concentrație care favorizează reabsorbția pasivă a Cl^-. În acest segment tubular are loc de asemenea reabsorbția glucozei și a aminoacizilor și, deoarece transportul acestor substanțe este corelat cu cel al Na^+ (cotransport), concomitent se reabsoarbe și o anumită cantitate de apă și Na^+ (fig. 2.5).

Reabsorbția Na^+ în celulele tubului proximal se realizează în două etape: transportul prin membranele plasmatice luminale ale tubulocitelor este predominant pasiv și expulzia ionului din celule în lichidele peritubulare este activă. Interiorul tubulocitelor este mai electronegativ decît lumenul, fiind demonstrată o diferenţă de potenţial de aproximativ 70 mV, iar concentraţia intratubulară a Na^+ este mult mai mică decît în lichidul tubular, aceste gradiente electrice şi de concentraţie favorizînd pătrunderea pasivă a Na^+ din lumen în celule. Transportul pasiv nu exclude anumite interacţiuni ale Na^+ cu constituenţi ai membranei luminale. Pătrunderea Na^+ în celule — etapă limitantă care influenţează reabsorbţia globală proximală a Na^+ şi Cl^- — este controlată prin mecanisme încă insuficient cunoscute, în cadrul cărora un rol important deţine rata fluxului lichidului intratubular, dependentă de rata filtrării glomerulare.

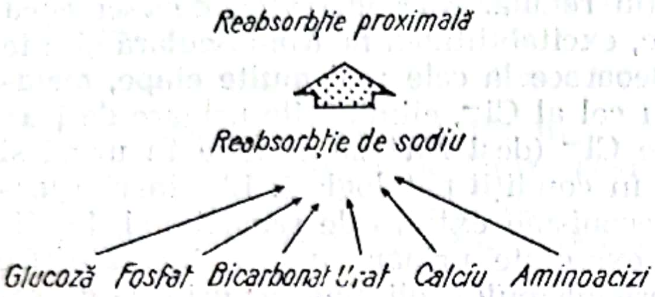


Fig. 2.5. Reabsorbţia Na^+ şi a altor substanţe în tubul proximal (reprodusă după Kurtzmann N. A. şi Veerasamy K. G., 1973).

Expulzia Na^+ legat de Cl^- sau de HCO_3^- din tubulocite în spaţiile intercelulare este un proces activ, deoarece se face contra unor gradiente de concentraţie şi electrice. Procesul este mediat, cel puţin parţial, de Na^+—K^+—ATP-aza prezentă în membranele laterobazale ale tubulocitelor, dar persistă după injectarea în artera renală de DNP — substanţă care decuplează fosforilarea de oxidare. Cercetări recente sugerează existenţa în tubulocite a două pompe de Na^+, una electrogenică, blocată de acidul etacrinic, transportă Na^+ în lichidele interstiţiale, contribuind astfel la menţinerea electronegativităţii celulare şi cealaltă de schimb cuplat Na^+—K^+, cu un raport de schimb variabil în diverse condiţii experimentale, inhibată de ouabaină şi de scăderea concentraţiei extracelulare a K^+, care nu modifică semnificativ sarcinile electrice şi nu influenţează deci direct potenţialul membranar al tubulocitelor. Na^+ expulzat din tubulocite creşte presiunea osmotică a lichidelor intracelulare, creînd un gradient osmotic care atrage apă atît din celule cît şi din lumenul tubular, mărind presiunea hidrostatică şi stimulînd transferul de apă şi Na^+ prin membrana bazală tubulară şi peretele capilar (fig. 2.6).

În segmentul drept al tubului proximal, deşi structura celulară este similară celei a segmentului contort, procesele de transport ionic diferă în oarecare măsură, deoarece au intervenit modificări ale compoziţiei lichidului tubular consecutive proceselor de reabsorbţie. Scăderea concentraţiei glucozei, aminoacizilor şi a altor substanţe organice care menţineau electronegativitatea lichidului şi creşterea concentraţiei Cl^-, fac ca, deşi reabsorbţia activă a Na^+ continuă, să dobîndească o importanţă crescută reabsorbţia pasivă a ionului, datorită atît gradientelor de concentraţie ale K^+ şi HCO_3^-, cît şi voltajului pozitiv. Deoarece inhibitorii Na^+—K^+—ATP-azei diminuează reabsorbţia Na^+ doar cu 35%, probabil, că în acest segment contribuţia transportului activ al Na^+ la absorbţia apei şi la producerea voltajului este doar de jumătate comparativ cu cea din segmentul contort proximal.

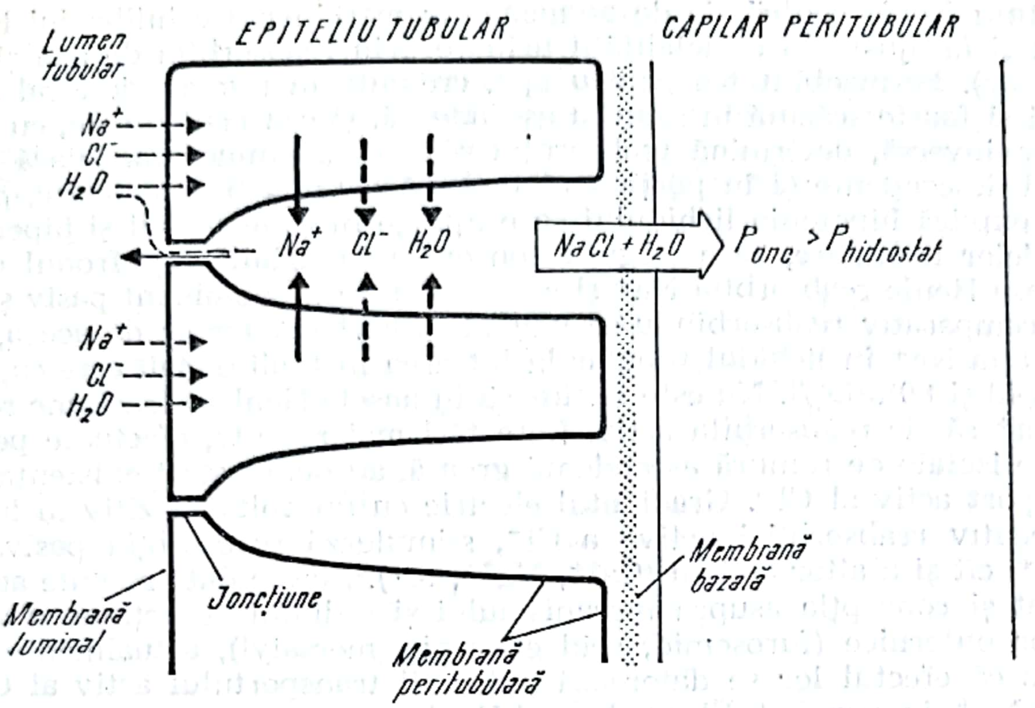

Lumen tubular
EPITELIU TUBULAR
CAPILAR PERITUBULAR
Na^+
Cl^-
H_2O
Na^+
Cl^-
H_2O
$NaCl + H_2O$
$P_{onc} > P_{hidrostat}$
Na^+
Cl^-
H_2O
Membrană bazală
Joncțiune
Membrană luminal
Membrană peritubulară

Fig. 2.6. Schema sistemului de pompă pentru NaCl și reabsorbția apei în tubul proximal. Na^+ intră în celule pasiv (săgeata punctată) și apoi este transportat activ în spațiul intracelular (săgeata neîntreruptă). Cl^- și H_2O urmează pasiv mișcările Na^+ de-a lungul unor gradiente electric și osmotic. Din spațiul intracelular, NaCl și apa se pot deplasa spre capilar și să se reîntoarcă în sînge sau să reajungă în lumen prin joncțiune (reprodusă după Rose B. D., 1977).

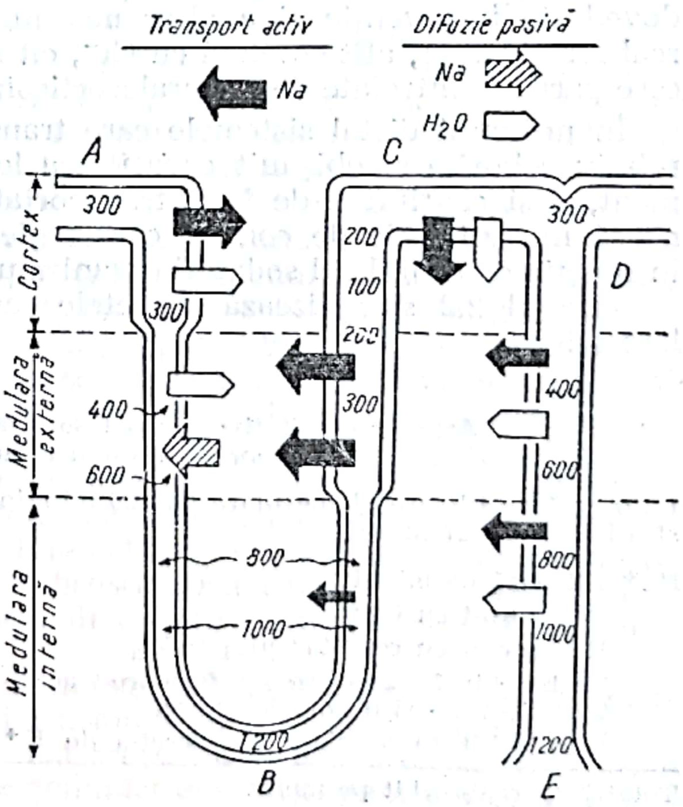

Transport activ
Na
Difuzie pasivă
Na
H_2O
A
C
D
300
300
200
100
300
200
300
Cortex
Medulara externă
Medulara internă
400
600
400
600
800
1000
800
1000
1200
1200
B
E

Fig. 2.7. Schimburile prin contracurent multiplicator prezentînd sediile tubulare ale reabsorbției Na^+ și apei și schimbul prin contracurent la nivelul vaselor drepte (modificat după Selkurt E. E., 1972).

Ansa Henle contribuie de asemenea la menținerea echilibrului hidrosalin și la ajustarea osmolalității urinare prin reabsorbția de apă și sare (fig. 2.7). Permeabilitatea pentru apă, crescută în ramura descendentă a ansei și foarte scăzută în ramura ascendentă, și cea pentru sare, cu topografie inversă, determină reabsorbția sării în porțiunea medulară a ramurii descendente și în porțiunea corticală a ramurii ascendente, proces care explică hipotonia lichidului care ajunge în tubii distali și hipertonia lichidelor medulare, care asigură concentrarea urinii în nefronul distal. În ansa Henle reabsorbția Na^+ și a apei se face predominant pasiv și inegal, comparativ reabsorbindu-se mai mult Na^+ decît apă; de aceea, concentrația Na^+ în lichidul tubular la intrarea în tubii distali este cuprinsă între 40 și 80 mEq/l. Nu este exclus ca în ansele Henle o fracțiune redusă de Na^+ să fie reabsorbită activ. Cercetări mai recente, efectuate pe segmente izolate de ramură ascendentă groasă, au demonstrat existența unui transport activ al Cl^-. Gradientul electric cu un voltaj pozitiv în lumen, consecutiv reabsorbției active a Cl^-, stimulează reabsorbția pasivă atît a Na^+, cît și a altor cationi (Ca^{2+}, Mg^{2+}, K^+). Aceste date recente au modificat și concepția asupra mecanismului și sediului de acțiune a diureticelor puternice (furosemid, acid etacrinic, mersalyl), actualmente fiind admis că efectul lor se datorează reducerii transportului activ al Cl^- și nu al Na^+, în segmentul larg al ansei Henle.

Tubii distali, a căror permeabilitate pentru anioni este redusă, realizează reabsorbția Na^+ din lichidul tubular în cea mai mare parte activ și corelat cu Cl^-, iar o fracțiune mai mică este reabsorbită prin schimburi cationice cu K^+ și H^+, contribuind la acidificarea urinii. Ambele procese de schimb cationic sînt controlate parțial de nivelul mineralocorticoizilor circulanți, dar continuarea transportului și în absența acestor hormoni dovedește intervenția și a altor mecanisme. În tubii colectori continuă reabsorbția Na^+, atît corelată cu Cl^-, cît și prin schimburi cationice, procese parțial controlate de mineralocorticoizi.

În nefronul distal sistemele care transportă sarea operează la o rată relativ coborîtă și obișnuit capacitatea lor este nesaturată. În acest segment, deși cantitatea de Na^+ transportată este mult mai redusă, acționează mecanismele de control care reglează eliminările urinare de sare în funcție de echilibrul sodat al organismului.

Tabelul 2.2 sumarizează aspectele cantitative ale reabsorbției tubulare a Na^+.

Tabelul 2.2.

Aspecte cantitative ale reabsorbției Na^+ la omul normal
(reprodusă după Ganong, 1981)

La o rată de filtrare glomerulară de 125 ml/min și concentrație a Na^+ de 145 mEq/l și a HCO_3^- de 27 mEq/l

Na^+ filtrează pe minut	18,125	µEq
Reabsorbit cu Cl^-	14,585	µEq
Reabsorbit cu cei 3 375 µEq HCO_3^-	3,375	µEq
Reabsorbit în asociere cu formarea acidității titrabile și a amoniogenezei	50	µEp
Reabsorbit în asociere cu secreția de K^+	50	µEp
Total Na^+ reabsorbit pe minut	18,060	µEq

REGLAREA EXCREŢIEI URINARE DE NA$^+$

Se realizează de către mecanisme diferite de-a lungul diverselor segmente tubulare, prin modificarea raportului dintre cantitatea de Na$^+$ filtrată şi cea reabsorbită. Dintre factorii care reglează excreţia urinară de Na$^+$ menţionăm pe cei mai bine studiaţi (fig. 2.8).

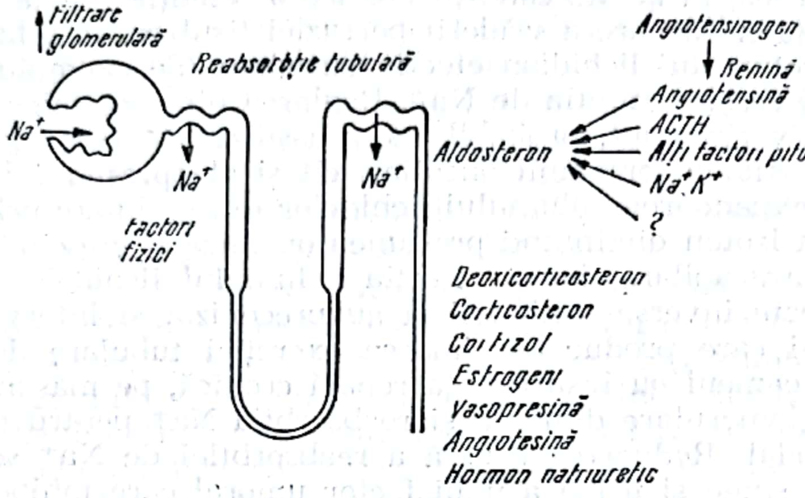


Fig. 2.8. Factorii care modifică reabsorbţia Na şi sediile unde acţionează (reprodusă după Reid I. A. şi Canong W. F. 1974).

— *Filtrarea glomerulară* asigură un aport masiv de Na$^+$ în tubi, din care numai o parte minimă se elimină în urină (la un subiect cu aport de sare mediu, aproximativ 0,5$^0/_0$ din cantitatea filtrată). Creşterile sau scăderile filtrării glomerulare nu determină modificări corespunzătoare ale cantităţii de Na$^+$ excretată în urină, datorită intervenţiei unor modificări adecvate ale reabsorbţiei tubulare. Aceste modificări apar numai consecutiv unor variaţii acute ale filtrării glomerulare şi dispar în cazul modificărilor durabile ale filtrării. Mecanismele care adaptează reabsorbţia tubulară de sare la variaţiile filtrării glomerulare şi menţin echilibrul glomerular nu sînt încă precizate, dar sediul lor este la nivelul tubului contort proximal, deoarece în cazul unor variaţii importante ale ratei filtrării glomerulare concentraţia Na$^+$ în lumenul acestui segment nu suferă modificări semnificative. Probabil că echilibrul glomerulo-tubular pentru sărurile de Na$^+$ se menţine prin modificări ale presiunii oncotice din capilarele peritubulare, deoarece creşterea acută a ratei filtrării glomerulare la o rată nemodificată a fluxului plasmatic glomerular determină creşterea concentraţiei proteinelor din capilarele peritubulare, stimulînd transferul intracapilar al unor cantităţi crescute de lichide din spaţiile intercelulare. Acest transfer lichidian determină scăderea presiunii hidrostatice din spaţiile intercelulare şi sistarea refluxului de Na$^+$ din interstiţii în lumen; scăderea bruscă a ratei filtrării glomerulare exercită efecte inverse asupra presiunii oncotice intracapilare şi asupra reabsorbţiei Na$^+$.

— *Modificările volumului lichidelor extracelulare* exercită influenţe corespunzătoare asupra excreţiei urinare de Na$^+$. Astfel, perfuzia i.v. de soluţii clorurate izotone determină creşterea bruscă a excreţiei de sodiu, natriureza persistînd şi dacă se administrează mari cantităţi de aldosteron sau se face denervare renală. Efectul este datorat în mare parte scăderii reabsorbției Na^+ în tubii proximali, dar concomitent scade și reabsorbția ionului în tubii colectori. În anumite situații patologice (ciroză hepatică, sindrom nefrotic, insuficiență cardiacă etc.) volumul lichidelor extracelulare este crescut, dar volumul lichidian efectiv circulant este diminuat, deoarece o parte din lichidele extracelulare este imobilizată în țesuturi (edeme). De aceea, în aceste condiții are loc o retenție renală de sare (și apă), declanșată ca urmare a scăderii perfuziei tisulare. În schimb, în cazul creșterii volumului lichidian efectiv circulant (de exemplu, după ingestia de sare) crește excreția de Na^+. Reglarea dimensiunilor volumului lichidian efectiv circulant, probabil că se realizează prin modificări corespunzătoare atît ale presiunii oncotice, cît și ale presiunii hidrostatice intracapilare, expandarea volumului lichidelor extracelulare prin perfuzia de ser clorurat izoton diminuînd presiunea oncotică și crescînd presiunea hidrostatică intracapilară, iar contracția volumului lichidelor extracelulare avînd efecte inverse. Unii autori au preconizat și intervenția unor factori umorali care produc deprimarea excreției tubulare de Na^+. La animale și la oameni cu insuficiență renală cronică, pe măsură ce scade rata filtrării glomerulare diminuă și reabsorbția Na^+ pentru menținerea echilibrului sodat. Reducerea bruscă a reabsorbției de Na^+ se însoțește de apariția în sînge și urină a unui factor umoral care inhibează transportul ionului.

— *Hormonii adrenocorticali,* în special aldosteronul, dar și deoxicorticosteronul, corticosteronul și cortizolul, măresc reabsorbția tubulară de Na^+ cu K^+ și H^+. Efectele acestor hormoni sînt variate în diverse condiții. De exemplu, în condițiile unui aport alimentar scăzut de Na^+, mineralocorticoizii nu măresc excreția de K^+, iar aportul redus de K^+ stimulează efectul lor kaliuretic. Uneori efectele mineralocorticoizilor asupra Na^+ și K^+ nu apar simultan, ca de exemplu în cazul administrării repetate de mineralocorticoizi, cînd, după o scurtă perioadă de retenție de sare, datorată creșterii volumului lichidelor extracelulare, tubii proximali nu mai rețin sare și consecutiv cresc eliminările urinare de sare *(mineralocorticoid escape),* dar efectul kaliuretic se menține nemodificat.

Secreția de aldosteron este controlată în primul rînd de angiotensină, un mic peptid desprins din molecula unei α_2-globuline denumită angiotensinogen, sub acțiunea reninei secretată de celulele aparatului juxtaglomerular (a se vedea „Funcțiile endocrine ale rinichiului“). Hemoragiile, restricția aportului de sare, contracția volumului lichidelor extracelulare, modificările distribuției sîngelui și ale lichidelor și sechestrările excesive de sînge sau de lichide extracelulare stimulează de asemenea descărcările de aldosteron, probabil, tot prin mecanismul renină-angiotensină. Concentrațiile crescute extracelulare de K^+ activează descărcările de aldosteron prin efect direct asupra celulelor zonei glomerulare a corticosuprarenalei. În sfîrșit, secreția de aldosteron mai este activată și de fracțiunea Δ-ACTH.

Mineralocorticoizii acționează predominant la nivelul nefronului distal, după o latență de 60—90 minute, perioadă în care steroizii pătrunși în nucleul celular determină, probabil prin intermediul unui ARN-mesager, sinteza unei proteine, care mărește permeabilitatea membranei luminale pentru Na^+ și expulzia ionului la suprafețele peritubulare. Mineralocorticoizii sînt răspunzători pentru reabsorbția unei fracțiuni mici din Na^+ filtrat, dar de importanță funcțională deosebită, deoarece este corelată cu echilibrul sodic și lichidian al organismului. Cea mai mare parte a transportului Na^+ persistă și în absența acestor hormoni, care ar acționa, deci, doar ajustînd fin un proces în mare parte autonom. Pierderea prelungită a unor cantități reduse de Na^+, datorită absenței mineralocorticoizilor, determină însă depleții sodice grave, cu contracția volumului lichidelor extracelulare, scăderea ratei filtrării glomerulare și diminuarea compensatorie profundă a excreției de sodiu.

— *Hormonul natriuretic atrial,* sugerat de multă vreme de o serie de cercetări experimentale și clinice, a fost recent izolat și secvențializat și s-a dovedit că, împreună cu mineralocorticoizii suprarenalieni, deține roluri fundamentale în reglarea volumului lichidelor extracelulare și a volemiei, precum și în reglarea presiunii arteriale.

Cercetările morfologice evidențiaseră la toate mamiferele prezența unor granule cu diametrul mediu (la om) de 0,25 μm, adiacente nucleului și dispersate printre elementele unui complex Golgi voluminos. La șobolan aceste granule, mai numeroase în cardiocitele atriului drept decît în cele ale atriului stîng, cresc numeric prin restricția totală de apă timp de 5 zile și scad după încărcare cu sodiu și mai ales cu Na+DOCA. Injectarea la șobolanul normal a unor extracte atriale provoacă diureză cu natriureză foarte rapidă, scurtă și masivă. Studiile biochimice au permis izolarea din extractele atriale și secvențializarea unui peptid format din 33 aminoacizi — factorul natriuretic atrial (ANF) —, care face parte dintr-o moleculă mai mare conținînd cel puțin 106 aminoacizi. Eterogenitatea dimensională a moleculei active, semnalată de diverși autori, și prezența unor molecule mari de material activ, se datorează unui propeptid mare (ANF H_1) format din 73 aminoacizi, avînd în segmentul C-terminal secvența peptidului cu 33 aminoacizi și unui peptid mai mare de 106 aminoacizi (ANF H_2), care conține de asemenea la capătul C-terminal secvența de 33 aminoacizi a ANF. Din atriul de porc s-a izolat un alt peptid denumit cardiodilantin, care include 30 aminoacizi, a căror secvență terminală de 10 aminoacizi prezintă o mare omologie cu primii 10 aminoacizi ai ANF H_2. De aceea, se admite că ANF (1-33) este situat la capătul C-terminal al moleculei, iar cardiodilatinul mai aproape de capătul N-terminal. Autorii japonezi au izolat și secvențializat, din 3 componente diferite de extracție cu greutăți moleculare 300, 5 000 și 13 000, o întreagă familie de peptide: un peptid format din 48 aminoacizi cu secvență C-terminală identică cu cea a peptidului ANF (1-33), 5 peptide formate din 35, 33, 32, 31, 28 și 25 aminoacizi din fracțiunea cu greutate moleculară mică și un peptid compus din 126 aminoacizi, corespunzînd secvenței confirmată prin clonarea cADN, minus peptidul semnal și cele două molecule terminale de arginină. Polipeptidul natriuretic atrial uman izolat și secvențializat conține 151 aminoacizi, din care 25 ai peptidului semnal și este similar la capătul C-terminal cu peptidul izolat de la șobolan cu o singură substituție (metionina în locul leucinei în poziția 17).

Biosinteza peptidului natriuretic este încă neprecizată, dar s-a constatat că numărul granulelor secretorii din cardiocitele atriale crește în deficitele de Na și în hipovolemii și scade în expansiunile volumului sanguin produse prin Na și DOCA. Probabil că peptidul din granulele secretoare nu este activ, dar se activează sub acțiunea unor enzime, încă neprecizate.

Prin radioautografii, după injectare de ANF marcat cu ^{125}I, s-a constatat că hormonul se fixează pe diverse celule care posedă receptori specifici. La șobolani apare foarte marcată întreaga vasculatură a rinichilor, ficatului, plămînilor și corticosuprarenalelor, dovadă că hormonul exercită influențe în special asupra vaselor acestor organe, deși receptori hormonali au fost evidențiați și în multiple alte organe.

Extractele atriale injectate i.v. produc diureză intensă, rapidă dar de scurtă durată (sub 20 minute), însoțită de natriureză și creșterea excreției de K, Ca, Mg și P. Mecanismul de acțiune al hormonului este încă neprecizat, deoarece diverse cercetări au demonstrat creșteri sau nemodificări ale ratei filtrării glomerulare (RFG) și ale fluxului sanguin renal (FSR), iar prin blocadă tubulară distală, micropuncții și microcateterism nu s-a evidențiat nici un efect al extractelor atriale asupra reabsorbției în tubul proximal la șobolan. Perfuzia peptidului sintetic în artera renală la cîine a produs creșteri progresive ale excreției fracționale a Na în funcție de doză, dar fără modificări ale RFG și FSR, sugerînd un efect direct tubular independent de modificări hemodinamice renale. În schimb, ANF sintetic injectat în artera renală la cîine a provocat scăderea ușoară a presiunii arteriale medii și a FSR fără modificări ale rezistenței vasculare periferice, creșteri ale fluxului urinar, excreției de Na, excreției fracționale de Na, K, Li, Pi, scăderi ale osmolalității urinare, fără modificări ale *clearance*-ului apei libere și ale presiunii hidrostatice interstițiale. RFG crește semnificativ în timpul perfuziei cu ANF, FSR scade, iar fracția filtrată crește, ceea ce pare a dovedi că ANF scade rezistența preglomerulară și crește rezistența postglomerulară. Natriureza este mediată în parte de creșterea filtrării glomerulare, dar probabil că hormonul acționează la cîine și asupra tubului proximal. Absența creșterii presiunii hidrostatice interstițiale renale ca și creșterea fracției filtrate arată că acțiunea asupra tubului proximal este independentă de modificări ale factorilor fizici, iar absența creșterii *clearance*-ului apei libere dovedește că scăderea osmolalității urinii se datorează, probabil, creșterii volumului urinar.

Efectele renale ale ANF sînt consecința legăturii hormonului de receptori specifici, evidențiați pe întreaga vasculatură corticală renală, mai ales la nivelul capilarelor glomerulare, dar și pe endoteliile unor vase drepte din medulară și papilă. Prin incubarea membranelor din diferite fracțiuni ale rinichiului de cîine cu ANF marcat izotopic, s-a constatat că membranele tubilor proximali nu fixează trasorul, care însă este legat de membranele glomerulare ale ansei ascendente groase și ale tubilor colectori. Cercetări asupra mecanismelor celulare de acțiune a ANF au precizat că hormonul provoacă activarea guanilatciclazei din celulele țintă și inhibiția adenilatciclazei. După incubarea celor 4 fracțiuni diferite din rinichiul de cîine cu ANF sintetic, s-a constatat că, în timp ce în tubii proximali nu se modifică conținutul în cGMP, în ansa ascendentă a crescut de 2 ori, în tubii colectori de 3 ori și în glomeruli de 50 ori. De altfel în glomeruli 80% din guanilatciclază se află sub formă particulată, cea asupra căreia își exercită efectele ANF, în timp ce în tubii colectori și ansele Henle numai 20% din guanilatciclază se află sub formă particulată, iar în tubii proximali nu este decelabilă. Aceste rezultate arată că cea mai mare parte a efectelor renale ale ANF sînt mediate de modificări hemodinamice prin alterări ale vaselor sanguine și ale glomerulilor.

În afara efectelor renale, ANF exercită și efecte relaxante asupra vaselor, fîșiile vasculare devenind refractare la acțiunea stimulantă a norepinefrinei și angiotensinei II. La nivelul corticosuprarenalei sub influența ANF scade secreția de aldosteron prin inhibarea producerii pregnenolonului, iar la nivelul neurohipofizei hormonul induce scăderea eliberării de vasopresină. Prin aceste diverse efecte ANF intervine atît în controlul volumelor extracelulare cît și în cel al presiunii arteriale.

— *Diureza osmotică*, prezentă în diverse condiții caracterizate prin creșterea excreției de substanțe osmotic active (glucoză, uree, manitol etc.), se însoțește și de creșterea excreției de sodiu, substanțele respective opunîndu-se reabsorbției de Na^+ și apă în tubul proximal și ansa Henle. Ca urmare, în tubii distali ajunge o cantitate mai mare de substanțe dizolvate și de apă și, cu toate că reabsorbția acestora este crescută în nefronul distal, diureza crește.

— *Excreția anionilor slab reabsorbiți sau a ionilor care se și excretă tubular* se face cu cantități echivalente de cationi. În anumite limite, Na^+ poate fi înlocuit de K^+, NH_4^+ sau H^+, dar cînd se excretă urinar mari cantități de sulfat, fosfat, PAH etc. crește și excreția de Na^+ și de lichide.

Inhibiția transportului Na^+ și a Cl^- reprezintă mecanismul principal prin care acționează diureticele puternice (mercurialele organice, tiazidele, furosemidul, acidul etacrinic), precum și inhibitorii anhidrazei carbonice. Diureticele puternice, secretate în lumenul tubilor proximali, deprimă transportul activ al C_1^- în partea subțire a ramurii ascendente a ansei Henle, iar inhibitorii anhidrazei carbonice blochează parțial reabsorbția Na^+ în tubii proximali prin inhibarea reabsorbției HCO_3^-.

EXCREȚIA K^+

Potasiul este principalul cation al lichidelor celulare, din totalul de 3 000—3 500 mEq K^+ prezenți în organismul unui adult 98% fiind situat în celule și numai 2% extracelular. Concentrația K^+ în lichidele celulare variază între 140—150 mEq/l, iar în plasmă și în lichidele interstițiale între 3,8 și 5,0 mEq/l. Menținerea concentrației intracelulare crescute a K^+ este necesară pentru sinteza ARN și a proteinelor, activitatea enzimelor, menținerea volemiei și echilibrului acido-bazic, iar gradientul de concentrație a K^+ între mediul celular și cel extracelular în celulele musculare și nervoase stă la baza excitabilității neuromusculare și a conductibilității nervoase. Aceste gradiente se mențin datorită activității „pompelor" cationice din membranele celulare și a echilibrului permanent dintre aportul și eliminările de K^+.

Variațiile capitalului de K^+ al organismului se reflectă în general asupra nivelului potasemiei, dar mult mai prompte și mai dramatice sînt modificările potasemiei instalate ca urmare a transferurilor acute de K^+ din celule în lichidele interstițiale sau invers. Astfel, administrarea i.v. de glucoză cu insulină determină creșterea depunerilor de glicogen hepatic și scăderea acută a potasemiei; acidozele evoluează cu hiperpotasemie deoarece, consecutiv intrării în celule a H^+, are loc un transfer de K^+ în lichidele interstițiale, iar în alcaloze modificările potasemiei sînt de sens opus.

Aportul de K^+ este variabil, în funcție de alimentație (50—150 mEq/24 ore), de aceea controlul capitalului potasic al organismului și al concentrației K^+ în lichidele extracelulare se realizează prin reglarea eliminărilor. În condiții fiziologice, între 80 și 95% din K^+ se excretă prin urină, iar restul se elimină prin scaun (10—12 mEq/24 de ore) și sudoare (5—20 mEq/24 de ore).

Excreția zilnică urinară de K^+ este de aproximativ 1 mEq/kcorp. În cazul unui aport alimentar crescut sau al inhibiției secreției tubulare de H^+, excreția urinară a ionului se poate dubla sau chiar tripla. După încărcări acute experimentale excreția de K^+ poate ajunge pînă la 200 mEq/24 de ore, iar după încărcări cronice pînă la 350 mEq. Sistarea aportului alimentar de K^+ nu determină, o anumită perioadă de timp, modificări ale excreției urinare potasice, deoarece sînt mobilizate rezervele, dar cînd acestea au scăzut sub 20%, scad profund și eliminările de K^+, obișnuit sub 10 mEq/24 de ore.

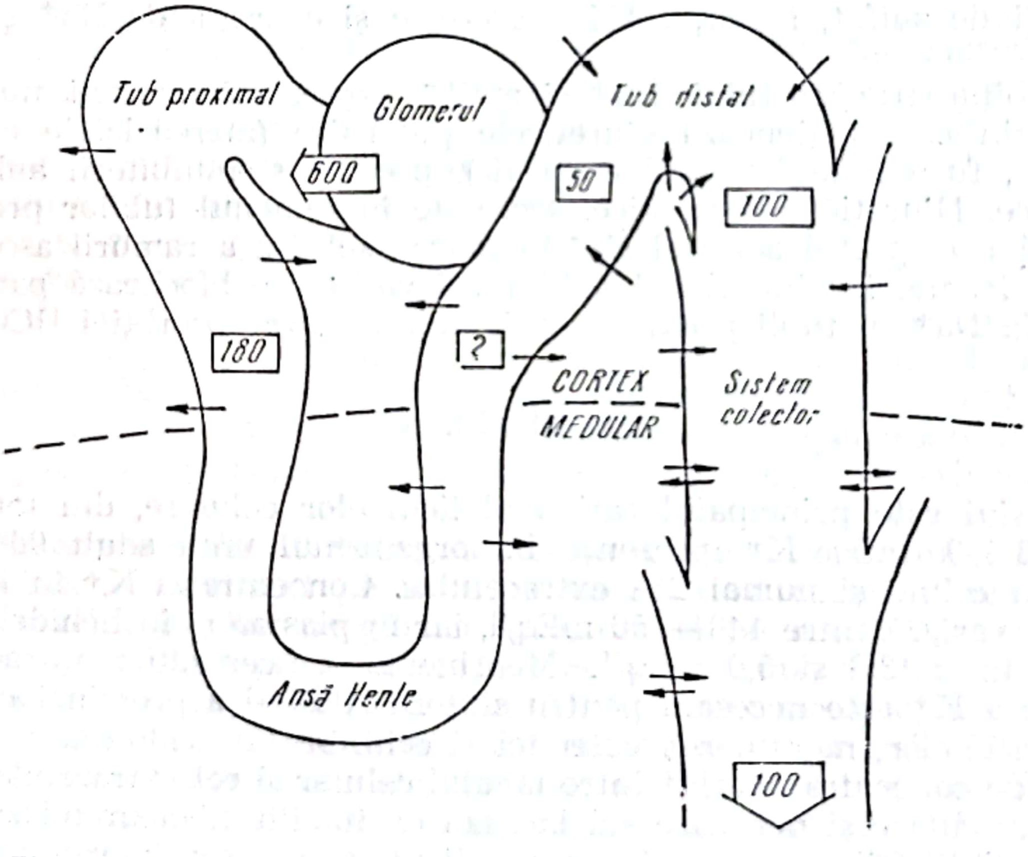


Fig .2.9. Reprezentarea schematică a cantităților de K^+ în filtratul glomerular și în diverse segmente tubulare (mEq/24 de ore) (reprodusă după Grantham J. J., 1976).

Potasiul diferă de toți ceilalți constituenți urinari prin faptul că, filtrat glomerular, se reabsoarbe apoi aproape în întregime în segmentele tubulare proximale, iar cantitatea excretată în urină este secretată în segmentele tubulare distale (fig. 2.9). Prin glomeruli filtrează zilnic o cantitate medie de 750 mEq K^+, cu o rată de 0,5 mEq/min. În segmentul contort al tubului proximal se reabsoarbe activ, contra unui gradient electric, între 60 și 70% din cantitatea totală de K^+ filtrat. Reabsorbția K^+ este corelată cu cea a Na^+ și a apei, dar se realizează prin mecanisme diferite de ale acestora, deoarece acetazolamida și nefrectomia unilaterală, care deprimă reabsorbția Na^+ și a apei, nu afectează și reabsorbția K^+. În segmentul drept al tubului proximal reabsorbția K^+ continuă, dar la o rată inferioară celei din segmentul contort.

În ansele Henle transportul K^+ diferă în nefronii corticali și cei juxtamedulari. Prin micropuncții s-a demonstrat că în tubii distali ai nefronilor corticali ajunge doar 10—15% din cantitatea totală de K^+ filtrată, proporție inferioară celei din segmentele terminale ale tubului contort proximal, dovadă că reabsorbția ionului a continuat și în ansa Henle. În acest segment tubular, reabsorbția K^+ nu este corelată cu cea a Na^+ sau a H^+ și probabil că este pasivă, datorită potențialului electric rezultat prin transportul activ al Cl^-. Fracțiunea de K^+ care ajunge în tubii distali ai nefronilor corticali este aproape independentă de variațiile excreției potasice finale. În schimb, în tubii distali ai nefronilor juxtamedulari lichidul conține cantități crescute de K^+, uneori superioare celor filtrate, datorită în mare parte secreției ionului în nefronul distal. Astfel, în cazul unor încărcări acute sau cronice cu K^+ concentrația ionului în capătul distal al ansei este crescută, iar după administrarea unui diuretic, care blochează secreția K^+ în segmentul distal (amilorid), concentrația K^+ scade rapid.

În tubii distali ajunge un lichid aproape lipsit de K^+ care aici se îmbogățește rapid în K^+. Se admite că aproape întreaga cantitate de K^+ excretată în urina filtrată este secretată în tubii distali și colectori. La nivelul nefronului distal are loc atît secreția, cît și reabsorbția K^+, excreția urinară a ionului fiind rezultatul echilibrului dintre aceste două procese opuse. Secreția K^+ este rezultatul unui schimb cu Na^+, reabsorbția Na^+ creînd un gradient electric cu lumenul tubular puternic negativ, de-a lungul căruia difuzează K^+ în lumen prin membranele celulelor tubilor distali și colectori, care sînt foarte permeabile pentru acest ion. Acestei forțe i se opune transportul activ al K^+ din lumen, proces care este mai net spre capătul tubilor colectori cînd a scăzut foarte mult conținutul în Na^+ al lichidului tubular, sau cînd scade K^+ din celulele tubulare.

REGLAREA SECREȚIEI URINARE DE K^+

Este corelată cu cea a Na^+, dar în mare măsură este independentă de aceasta. Dintre factorii umorali și hormonali care influențează excreția urinară a K^+ vor fi menționați cei mai importanți.

— **Concentrația intracelulară a K^+**, mai ales în celulele tubilor distali și colectori, deține un rol major. În schimb, concentrația plasmatică a K^+ influențează excreția urinară de K^+ doar în măsura în care modifică concentrația celulară a ionului. Concentrația intracelulară a K^+ este influențată nu numai de nivelul potasemiei, dar și de starea de hidratare a organismului, pierderile celulare de apă în cazul instalării unei hipertonii extracelulare stimulînd pierderi urinare de K^+.

— **Variațiile volumului lichidelor extracelulare și echilibrul Na^+** influențează de asemenea excreția urinară de K^+. Expandarea volumului lichidelor extracelulare (prin perfuzia de soluții saline) diminuează reabsorbția aproape a tuturor electroliților la nivelul tubului proximal, inclusiv a K^+, iar contracția acestui sector hidric exercită efecte inverse. În cadrul acestor modificări, o importanță deosebită deține cantitatea de Na^+ care ajunge în tubii distali, variațiile excreției urinare de K^+ fiind datorate modificărilor secreției ionului în nefronul distal, proces dependent de gradientul electric determinat de cantitatea de Na^+ și de rata fluxului lichidian tubular. De aceea, orice diureză „proximală" (expandarea volumului extracelular), inclusiv cea produsă de diureticele care acționează deasupra tubului distal (furosemid, acid etacrinic, mercuriale, acetazolamidă, diuretice osmotice), se însoțește și de kaliurie.

— **Dezechilibrele acido-bazice** afectează excreția urinară de K^+, datorită corelațiilor acesteia cu excreția H^+. În general, alcalozele măresc excreția de K^+ și acidozele o scad, aceste modificări fiind consecința variațiilor concentrației acestor ioni în celulele tubilor distali. În alcaloze pătrunde în celule o cantitate crescută de K^+ și, deci, o cantitate corespunzător crescută poate fi secretată în urină, în timp ce în acidoze este stimulată ieșirea K^+ din celulele tubulare și consecutiv scade și secreția ionului. Un efect adițional poate exercita prezența în tubii distali a Na^+ legat de anioni mai puțin permeanți. Astfel, în cazul unor pierderi de Cl^-, în filtratul glomerular o fracțiune mai mare de Na^+ este echilibrată de HCO_3^- și, dacă este depășită capacitatea maximă de reabsorbție a tubului proximal și ajunge o cantitate crescută de HCO_3^- în tubii distali, secreția de K^+ crește corespunzător.

— **Hormonii adrenocorticali și în special aldosteronul** influențează puternic eliminările urinare de K^+, care cresc în prezența unui exces de aldosteron și scad după adrenalectomie. Cercetări efectuate pe tubi colectori corticali izolați au demonstrat că mineralocorticoizii măresc semnificativ capacitatea tubulară de a secreta K^+.

— **Aportul crescut de K^+** pe perioade mai lungi determină la animale toleranță, caracterizată prin facilitatea secreției K^+ și creșterea sechestrării ionului în țesuturi. De aceea, la șobolanii menținuți în prealabil pe o dietă cu mari cantități de K^+, încărcarea acută cu K^+ determină creșterea suplimentară a excreției urinare de K^+ și doar creșteri puțin importante ale potasemiei. Adaptarea se datorează stimulării secreției de K^+ în tubii distali prin modificarea activității „pompelor" celulare, dovadă fiind constatarea că la animalele adaptate la un exces potasic există o intensă activare a Na^+—K^+—ATP-azei.

ROLUL RINICHIULUI ÎN MENȚINEREA HOMEOSTAZIEI ACIDO-BAZICE

Integritatea morfofuncțională a diverselor structuri ale organismului necesită un pH adecvat al lichidelor celulare și extracelulare. De aceea, pH normal al unui organism normal în echilibru metabolic prezintă variații mai mici de 0,5 U, deși anumite procese fiziologice tind să determine modificări ale echilibrului acido-bazic. Astfel, alimentația mixtă obișnuită realizează un aport zilnic de 50—70 mEq H^+, la care se adaugă încă aproximativ 20 mEq H^+ rezultați prin metabolismul incomplet al glucidelor și lipidelor și, în cazul unor eforturi fizice puternice, o anumită cantitate de acid lactic. O sursă de H^+, potențială în condiții fiziologice, este CO_2, produs al metabolismului celular, care se hidratează în H_2CO_3, realizînd în decurs de 24 de ore o cantitate de H^+ echivalentă cu 12 500 mEq. Dar, deoarece H_2CO_3 se disociază extrem de rapid, eliberînd CO_2 care se elimină în aerul expirat, în condițiile unei ventilații pulmonare normale CO_2 nu exercită nici o influență asupra pH. În diverse stări patologice (hipoxie, inaniție, diabet zaharat decompensat, come uremice și colemice etc.) producerea excesivă de acizi organici provoacă dereglări masive ale echilibrului acido-bazic (acidoze respiratorii și/sau metabolice). Dacă diverse activități fiziologice și unele stări patologice realizează o încărcare cu H^+ a organismului și imprimă o dereglare a echilibrului acido-bazic spre acidoză, în schimb, ca urmare a alimentației bogate în fructe și/sau legume, consecutiv administrării terapeutice de mari cantități de alcaline, sau în stări patologice caracterizate prin hiperventilație se pot instala dereglări de sens opus (alcaloze respiratorii și/sau metabolice).

Acizii sau bazele, ajunși în lichidele extracelulare ca urmare a ingestiei sau a metabolismului celular, trebuie să fie eliminați adecvat pentru menținerea pH umoral în limite normale. Cu toate că nu există mecanisme specifice de reglare a echilibrului acido-bazic, similare celor care mențin homeostazia altor constante umorale, pH-ul lichidelor extracelulare se menține cu variații minime datorită intervenției prompte a unor mecanisme fizico-chimice, reprezentate de sistemele tampon celulare și umorale, a activității ventilatorii care controlează P_{CO_2} și a activității renale care elimină H^+ din organism și menține concentrația umorală a bicarbonatului (HCO_3^-).

SISTEMELE TAMPON

Sistemele tampon constituie prima linie de apărare contra tendințelor de modificare a pH umoral și celular. Alcătuite din cupluri formate dintr-un acid slab (HA) și sarea acestuia cu o bază puternică (A), sistemele tampon, care pot fi reprezentate prin ecuația generală $HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$, reacționează prompt cu acizii sau bazele ajunse în lichidele extracelulare și celulare, acceptînd sau eliberînd protoni. Datorită interconversiunii rapide a constituenților lor, sistemele tampon realizează un echilibru ionic în mediul în care se găsesc, opunîndu-se producerii de modificări importante și bruște ale $[H^+]$ la adăugarea unui acid sau a unei baze. Sistemul tampon cel mai important al lichidelor extracelulare este cel constituit din acidul carbonic și bicarbonatul de sodiu, atît pentru că anionul său (HCO_3^-) este cel mai bun acceptor de H^+ și acidul (H_2CO_3) este ușor eliminabil prin plămîni după disociere în CO_2 și H_2O, cît și deoarece concentrația constituenților săi este reglată independent, P_{CO_2} fiind controlată de centrii respiratori, iar concentrația HCO_3^- de rinichi. Sistemul tampon $H_2CO_3/NaHCO_3$ deține rolul fundamental în menținerea pH normal, în condiţii obişnuite acţionînd, împreună cu celelalte tampoane (fosfaţi, proteine etc.), pentru minimalizarea efectelor unui exces de acizi sau baze.

Pătrunderea unui acid (HA) în lichidele extracelulare este urmată în special de reacţia cu bicarbonatul de sodiu, rezultînd sarea de sodiu a acidului respectiv şi acid carbonic, care se elimină prompt prin plămîni:

$$H^+A^- + Na^+HCO_3^- \rightleftharpoons Na^+A^- + H_2CO_3 \rightleftharpoons H_2O + CO_2$$

Reacţia va avea deci ca urmare înlocuirea în lichidele extracelulare a unui anion bicarbonat cu anionul acidului adăugat, eventual eliminabil prin urină. Dacă excreţia renală a acestui anion s-ar face sub formă de sare sodică — formă prezentă în plasmă —, pentru fiecare mol de acid adăugat s-ar pierde un mol de bicarbonat de sodiu din lichidele extracelulare, existînd astfel pericolul scăderii profunde a rezervei alcaline, al cărei principal constituent este bicarbonatul de sodiu. Rinichiul elimină însă nu sarea de sodiu ci acidul liber, regenerînd şi recuperînd bicarbonatul printr-o reacţie inversă precedentei:

$$H_2O + CO_2 \rightleftharpoons H_2CO_3 + Na^+A^- \rightleftharpoons Na^+HCO_3^- + H^+A^- \text{ (în urină)}$$

Orice acid, în măsura în care nu este ionizat la pH urinar, poate fi eliminat direct, concomitent cu recuperarea bicarbonatului cu care a fost tamponat în plasmă. Gradul de ionizare al unui acid la un anumit pH poate fi dedus din ecuaţia Henderson-Hasselbach:

$$pH = pK + \log[A^-]/[HA]$$

Dar această ecuaţie poate fi scrisă şi sub forma

$$pK - pH = \log[HA] - \log[A^-]$$

indicînd că atunci cînd pH mediului este inferior pK acidului, în soluţie va fi prezentă o cantitate mai mare de acid neionizat decît de sare. Dacă acizii care au pK mai mare, sau nu cu mult mai mic decît pH urinar, ca de exemplu fosfatul monosodic ($H_2PO_4^- \rightleftharpoons HPO_4^{2-} + H^+$) avînd pK=6,8, acidul β-hidroxibutiric avînd pK=7, creatinina ($CrH^+ \rightleftharpoons Cr + H^+$) avînd pK=5,0, pot fi excretaţi în mare parte sub formă neionizată, cei mai mulţi acizi ajunşi în lichidele extracelulare se elimină aproape în întregime sub formă de săruri, necesitînd intervenţia unor mecanisme renale speciale pentru recuperarea bicarbonatului cu care au fost tamponaţi.

Pătrunderea unui exces de alcali în lichidele extracelulare, obişnuit fiind vorba de bicarbonat, este urmată de excreţia în urină a bicarbonatului care nu a fost reabsorbit în tubi:

$$B^+OH^- + CO_2 \longrightarrow B^+HCO_3$$

Cantitatea de acizi sau de baze excretate în urină depinde de:

— filtrarea glomerulară a tampoanelor volatile (bicarbonat) şi nevolatile (mai ales fosfaţi);

— mecanismele tubulare de transport, care realizează reabsorbţia bicarbonatului şi acidifierea urinii;

— sinteza de amoniac de către celulele tubulare.

Prin micropuncţii s-a precizat că în filtratul glomerular concentraţia HCO_3 şi pH sînt similare celor plasmatice şi apoi, pe măsură ce lichidul străbate tubul contort proximal, ambele diminuează. Deoarece tubul are o permeabilitate ridicată pentru CO_2, și tensiunea CO_2 și, deci, concentrația H_2CO_3 din lumen sînt apropiate de cele plasmatice, se admite că în ecuația Henderson-Hasselbach pH variază direct proporțional cu log HCO_3^-.

În tubul proximal se reabsoarbe cea mai mare parte a HCO_3^- filtrat; cu toate acestea, concentrația HCO_3^- la acest nivel poate să se modifice doar foarte puțin, din cauza reabsorbției unei părți importante din volumul filtrat. În tubii distali și mai ales în cei colectori, pH urinar scade și mai mult, nu ca urmare a reabsorbției de baze, ci mai ales consecutiv volumului lichidului rămas. Dacă reabsorbția HCO_3^- se desfășoară mai rapid decît scade volumul, concentrația HCO_3^- și pH scad, deoarece concentrația H_2CO_3 rămîne constantă, dar dacă volumul lichidului tubular scade mai rapid decît cantitatea de HCO_3^-, pH lichidului crește. Gradul de acidifiere a urinii depinde, deci, nu numai de rata reabsorbției HCO_3^-, ci și de relația dintre ratele reabsorbției HCO_3^- și a apei.

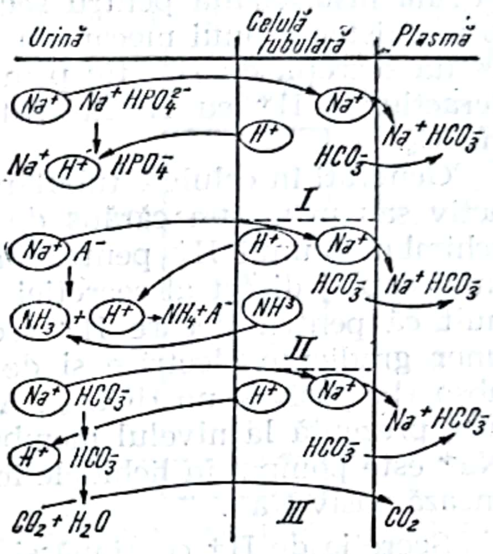


Fig. 2.10. Soarta H^+ secretați în lumenul tubular prin schimb cu Na^+:
I — formarea acidității titrabile; *II* — formarea ionului amoniu, *III* — reabsorbția bicarbonatului filtrat (reprodusă după Best și Taylor, 1981).

Rinichiul intervine în reglarea echilibrului acido-bazic atît prin capacitatea de a metaboliza și elimina prin urină acizii organici slabi, cît mai ales prin excreția H^+ legați de anionii acizilor tari nevolatili, concomitent cu recuperarea HCO_3^- și/sau a altor anioni care au tamponat H^+, iar recuperarea HCO_3^- este rezultatul a 3 mecanisme tubulare: regenerarea HCO_3^-, excreția acidității titrabile și amoniogeneza (fig. 2-10).

SECREȚIA DE H^+

Secreția de H^+, răspunzătoare de reabsorbția celei mai mari părți a HCO_3^- filtrat, are loc în special în tubii contorți proximali, unde se secretă aproximativ 85% din total, restul fiind secretat în ansele Henle și tubii colectori. Sursa de H^+ din celulele tubulare nu este încă precizată, unii autori susținînd că H^+ rezultă prin disocierea apei, sau a H_2CO_3 produs local sau extras din sînge, iar alții preconizînd intervenția unor reacții mult mai complexe, cu participarea unor substraturi organice și/sau a apei. În orice caz, în procesul secreției de H^+ un rol fundamental deține anhidraza carbonică (AC), enzimă prezentă numai în celulele tubilor contorți proximali, avînd acțiunea de a accelera extrem de mult reacția de formare a acidului carbonic.

Importanța AC este demonstrată de constatarea că drogurile care inhibează activitatea enzimei deprimă profund secreția de H^+. Cu toate acestea, reabsorbția HCO_3^- nu este sistată nici după blocarea completă a AC, care face ca hidratarea neenzimatică a CO_2 în celulele tubulare să devină insuficientă pentru secreția de H^+. Acest fapt a fost explicat fie prin existența unui mecanism separat de transport al HCO_3^- care nu necesită secreția de H^+, fie prin formarea de H_2CO_3 intratubular, prin interacțiunea H^+ cu HCO_3^- filtrat, urmată de disocierea intracelulară a H_2CO_3.

Generați în celulele tubulare, H^+ sînt secretați în lumen prin transport activ sau printr-un cărăuș de schimb (antiport), care permite realizarea schimbului unui H^+ pentru un Na^+. Deși nu s-a dovedit încă existența unui cuplaj direct al secreției H^+ cu reabsorbția de Na^+, se admite obișnuit că pentru fiecare H^+ secretat se reabsoarbe un Na^+, de-a lungul unor gradiente electrice și de concentrație. Concomitent cu Na^+ se reabsoarbe pasiv și un HCO_3^-. Apoi, prin activitatea unei Na^+—K^+—ATP-aze, prezentă la nivelul membranelor laterale și bazale ale tubulocitelor, Na^+ este pompat în lichidele interstițiale și de aici în sînge, iar HCO_3^- urmează pasiv Na^+.

Secreția de H^+ continuă și în tubii colectori, putîndu-se ajunge, atunci cînd pH urinar a atins valoarea de 4,5 — limita capacității tubulare de a secreta H^+ —, la o concentrație urinară de H^+ de 800 ori superioară celei din lichidele extracelulare. Deși aproximativ 85% din totalul H^+ prezenți în urină sînt secretați de celulele tubilor proximali, gradientul maxim de pH urină-plasmă în acest segment al nefronului este doar de 3—4 ori mai mare (pH urinar fiind cu numai 0,5 U inferior celui plasmatic), în timp ce în tubii distali și colectori, deși secreția de H^+ este mai redusă, gradientul de pH urină-plasmă este de 100 ori mai mare (pH urinar fiind obișnuit 6,6—6).

În condiții normale rata medie a secreției de H^+ este de 3,5 μmol/min, iar rata maximă, corespunzătoare unui pH urinar de 4,5, este de 10^{45} mol/min. Dacă în lichidul tubular nu ar exista tampoane sau alte substanțe care să lege H^+ secretați, ar fi atins rapid pH limită (4,5) și ar înceta secreția de H^+. Prezența în filtratul glomerular a bicarbonatului și a fosfatului disodic permite tamponarea imediată a H^+ secretați în lumen și transferul în sens opus al Na^+ și HCO_3^-. Distribuția H^+ între diversele tampoane se face în funcție atît de concentrațiile relative ale acestora, cît și de pK lor. Deoarece în filtratul glomerular concentrația bicarbonatului este de aproximativ 27 mmol/l, cu toate că pK acestui sistem este doar 6,1, bicarbonatul va tampona cea mai mare parte a H^+ secretați de celulele tubului contort proximal. În schimb, fosfatul, prezent în filtratul glomerular în concentrație de numai 1,6 mmol/l, cu toate că are pK mai apropiat de cel al lichidului intratubular (6,8), va avea la acest nivel o importanță mai redusă, el acționînd predominant în segmentele distale ale nefronului.

Eliminarea H^+, concomitent cu recuperarea HCO_3^-, se realizează prin 3 mecanisme fizico-chimice care acționează la nivel tubular; regenerarea HCO_3^-, excreția acidității titrabile și amoniogeneza.

REGENERAREA HCO_3^-

Este rezultatul schimbului ionic dintre H^+ secretați și Na^+ filtrat. La nivel glomerular filtrează zilnic aproximativ 5 000 mEq HCO_3^-, care se reabsorb apoi în proporție de 99,9%, în special în tubii proximali (80—90% din total), de aceea în urina definitivă HCO_3^- este prezent numai dacă nivelul său plasmatic depășește valoarea „prag renal“ de 26—28 mEq/l. Recuperarea HCO_3^- filtrat glomerular se face indirect (fig. 2-11).

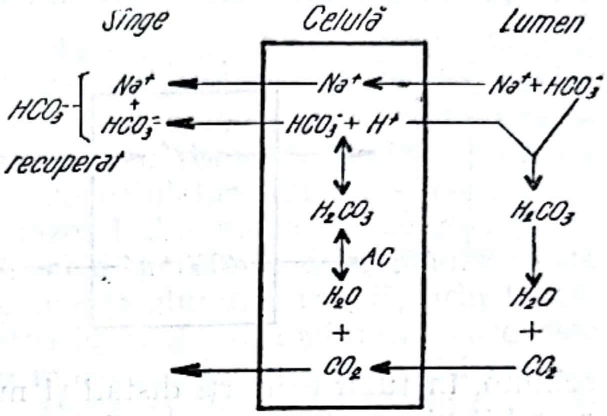


Fig. 2.11. Reabsorbția bicarbonatului (reprodusă după Leaf A. și Cotran R., 1976).

În celulele tubulare, CO_2, produs prin metabolismul celular sau extras din sînge, reacționează cu apa, în prezența anhidrazei carbonice, formînd H_2CO_3, care se disociază instantaneu în HCO_3^- și H^+. Concomitent se disociază și apa eliberînd OH^-, care reacționează direct cu CO_2, formînd de asemenea HCO_3^-. Ionii de hidrogen rezultați prin ambele mecanisme sînt secretați în lumenul tubilor contorți proximali, unde reacționează cu HCO_3^- formînd H_2CO_3, ce se disociază imediat în apă și CO_2, care fiind foarte difuzibil pătrunde din nou în celulele tubulare unde reintră în reacții sau de unde difuzează în lichidele extracelulare. În locul H^+ secretat se reabsoarbe din lichidul tubular un Na^+ și un HCO_3^-. În cadrul acestor reacții s-a distrus, deci, un ion bicarbonat filtrat și s-a resorbit un alt ion bicarbonat generat intracelular. Ionul bicarbonat este eliminat din celulele tubilor proximali, probabil, prin difuziune de-a lungul unui gradient electric. S-a emis și ipoteza conform căreia transportul HCO_3^- din celulele tubulare ar fi cuplat cu intrarea Cl^-, prin mecanisme ce nu ar fi în întregime pasive.

În segmentele distale ale nefronului generarea de H_2CO_3 nu mai este catalizată enzimatic, anhidraza carbonică fiind absentă din celulele tubilor distali și colectori. De altfel, la acest nivel, conținutul urinar în HCO_3^- este foarte redus (1—2 mEq/l) și de aceea procesul de acidifiere urinară, care continuă, nu se datorează reabsorbției de HCO_3^- ci mai ales secreției de K^+. Activitatea de acidifiere urinară în segmentele distale ale nefronului crește foarte mult atunci cînd este scăzut conținutul lichidului tubular în tampoane.

EXCREȚIA ACIDITĂȚII TITRABILE

Excreția acidității titrabile (H^+ care reacționează cu alți anioni decît HCO_3^-), determinată prin cantitatea de alcalii care trebuie adăugată urinii pentru a-i readuce pH la nivelul celui al filtratului glomerular, este un alt mecanism renal de eliminare a H^+ împreună cu anionii acizilor slabi și de recuperare de HCO_3^-. La pH urinar obișnuit importanța majoră în aciditatea titrabilă revine sistemului tampon al fosfaților, iar la pH urinare mai coborîte dobîndesc o importanță deosebită unii acizi slabi (acidul uric, creatinina etc.).

Sistemul tampon al fosfaților, alcătuit din $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$ și avînd la pH plasmatic valoarea de 4/1, deține o importanță redusă în segmentele proximale ale nefronului din cauza concentrației sale reduse. În schimb, în tubii contorți distali și mai ales în tubii colectori, fosfatul neresorbit ajunge la concentrații de 10 ori superioare față de cele din filtratul glomerular (15 mmol/l), ca urmare a reabsorbției apei și a concentrării urinare. De aceea, H^+ secretați vor reacționa în segmentul distal al nefronilor în mare măsură cu fosfatul disodic, transformîndu-se în fosfat monosodic și eliberînd un Na^+, care se va reabsorbi împreună cu un HCO_3^- (fig. 2-12). Concomitent se inversează valoarea raportului fosfaților, care în acidozele grave poate ajunge pînă la 1/50. Cu cît pH urinar este mai scăzut, îndepărtîndu-se deci de pK tamponului fosfaților, scade capacitatea de tamponare a acestui sistem, devenind nulă la pH urinar minim (4,5), cînd întreaga cantitate de fosfat disodic a fost transformată în fosfat monosodic.

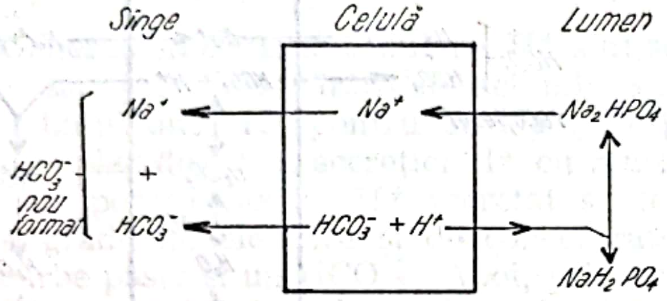


Fig. 2.12. Excreția acidității titrabile (reprodusă după Leaf A. și Cotran R., 1976).

Determinarea acidității titrabile este un indicator relativ al cantității de H^+ secretați intratubular, atît deoarece cea mai mare parte a H^+ sînt tamponați de HCO_3^-, rezultînd H_2CO_3 care dispare din urină sub formă de CO_2, cît și pentru că nu măsoară nici H^+ care se combină cu amoniacul. Aciditatea titrabilă are însă o importanță deosebită în reglarea echilibrului acido-bazic, deoarece, spre deosebire de mecanismul precedent, care asigură doar recuperarea HCO_3^- filtrat, acest proces îmbogățește lichidele interstițiale în bicarbonat de sodiu, mărind rezerva alcalină și astfel tamponînd H^+ produși în exces.

Excreția acidității titrabile este un proces cu posibilități limitate de capacitatea renală de a reduce pH urinar și de cantitatea de acizi slabi cu pK corespunzător excretați în urină. Acest proces nu ar putea menține rezerva alcalină în condițiile producerii continue chiar a acelor acizi ce pot fi excretați în mare parte sub formă neionizată, ca de exemplu acidul β-hidroxibutiric, care poate fi excretat jumătate ca acid liber și jumătate ca sare. De aceea, producerea acidității titrabile nu contribuie deloc la corectarea efectelor acizilor minerali puternici.

AMONIOGENEZA

Amoniogeneza renală deţine un rol fundamental în conservarea bazelor organismului, deoarece procesul nu este limitat de disponibilitatea substraturilor. Sinteza de amoniac se realizează în celulele tubilor proximali, distali şi colectori, în proporţie de peste 2/3 din glutamină şi restul din alţi aminoacizi (alanină, serină, acid glutamic, asparagină etc.), iar cînd concentraţia plasmatică este crescută şi din alţi aminoacizi (leucină, histidină, metionină, cisteină etc.).

Glutamina, sintetizată din NH_3 şi acid glutamic în special în ficat şi musculatura striată, este extrasă de celulele tubulare din sînge, dar şi din urina tubulară, eliberează NH_3 pe două căi, ambele ajungînd la α-cetoglutarat. În condiţii obişnuite glutamina este convertită, sub influenţa glutaminazei I, prezentă în mitocondriile celulelor tubulare renale, în α-cetoglutarat. Sub acţiunea glutaminazei I din molecula de glutamină rezultă două molecule de amoniac. Cînd disponibilul de glutamină este redus, metabolizarea ei se face sub influenţa glutaminazei II, prin transaminarea glutaminei rezultînd un cetoacid şi 3 α-cetoglutarat care este apoi dezaminat în α-cetoglutarat şi o moleculă de NH_3. Din alţi aminoacizi (glicină, alanină, leucină, acid aspartic etc.) NH_3 rezultă prin dezaminare oxidativă (fig. 2-13).

$$\text{Glutamină} + H_2O \xrightarrow{\text{Glutaminază}} \text{Acid glutamic} + NH_3$$

$$\text{Acid glutamic} \xrightarrow{\text{Glutamicdehidrogenază}} \text{Acid } \alpha\text{-cetoglutaric} + NH_3$$

$$\begin{array}{l}\text{Dezaminarea altor}\\ \text{aminoacizi}\end{array} \longrightarrow \alpha\text{-cetoacizi} + NH_3$$

$$NH_3 + H^+ \rightleftarrows NH_4^+$$

Fig. 2.13. Reacţiile majore implicate în producerea renală de amoniac (reprodusă după Ganong W. F., 1981).

Amoniacul, fiind solubil în lipidele membranelor tubulocitelor, difuzează cu uşurinţă în lumenul tubular, unde reacţionează cu un H^+ transformîndu-se în ionul amoniu (NH_4^+), care, fiind doar relativ liposolubil, nu se poate reabsorbi şi se elimină în urină sub formă de NH_4Cl, economisind astfel un Na^+ şi un HCO_3^- şi neinfluenţînd semnificativ pH urinar, deoarece clorura de amoniu este un acid slab (fig. 2-14).

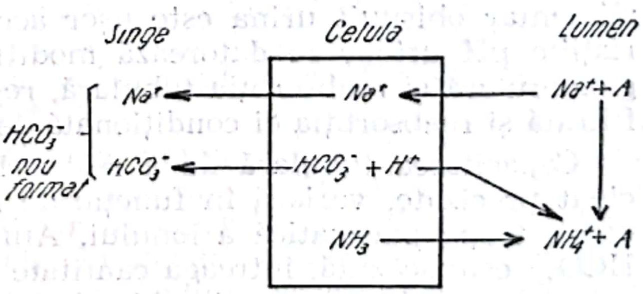


Fig. 2.14. Excreţia amoniului (reprodusă după Leaf A. şi Cotran R., 1976).

Cantitatea de NH_+ formată depinde de pH lichidului intratubular şi de rata producerii de NH_3, dar la orice rată de producere de NH_3 cantitatea de NH_4^+ care se formează depinde de cantitatea disponibilă de H^+ și, deci, de rata secreției H^+. De aceea, NH_4^+ lipsește din urina alcalină, în schimb se găsește în cantități ridicate în urina acidă. Variațiile concentrației urinare ale ionului amoniu nu sînt însă strict paralele cu scăderea pH; pentru a crește de 10 ori excreția de amoniu este necesară o scădere a pH urinar doar de 2—2,5 U. Amoniacul apare în lumenul tubular cînd pH lichidului tubular este suficient de scăzut ca să permită transformarea sa în ion amoniu. În tubul proximal apare atunci cînd pH a scăzut mult sub cel plasmatic, iar în tubul distal, unde pH urinar ajunge la valori minime, fiecare H^+ secretat se combină cu NH_3 formînd NH_4^+, astfel fiind menținută secreția de H^+.

Administrarea unui regim acidifiant este urmată de creșterea gradată a excreției urinare de amoniac timp de 3—5 zile, fenomen denumit adaptare. Creșterea este independentă de modificările pH urinar, care sînt mult mai rapide, iar cantitatea de amoniac din urină este eventual mai mare la fiecare pH decît cea dinainte de a se fi început acidifierea. Administrarea de alcali exercită efecte inverse. Mecanismele adaptării producerii de amoniac nu sînt încă precizate. Procesul este corelat cu aportul de acid, dar nu depinde de gradul acidozei, excreția de NH_3 menținîndu-se ridicată chiar dacă s-a normalizat concentrația plasmatică a HCO_3^-. Activitatea glutaminazei a fost găsită crescută la animalele tinere, dar nu și la cele adulte, de aceea apare mai probabil ca adaptarea să fie consecința facilitării sistemului de transport al glutaminei prin membranele mitocondriale, astfel fiind activată metabolizarea aminoacidului principal din care provine NH_3.

Aminogeneza are o importanță deosebită în cadrul procesului de acidifiere a urinii, deoarece permite eliminarea urinară a unor anioni ai acizilor tari legați cu această bază, economisind astfel cationii importanți (Na^+, K^+). Sub forma de săruri amoniacale se elimină zilnic prin urină 30—50 mEq H^+, în timp ce ca aciditate titrabilă se elimină doar 10—30 mEq H^+.

REGLAREA ACIDIFIERII URINII

În funcție de starea echilibrului acido-bazic al organismului, rinichiul poate elimina urini al căror pH este cuprins între limite extreme de 4,5 în acidozele grave și 8 în alcaloze. În condiții fiziologice și cu un regim alimentar obișnuit urina este ușor acidă, avînd pH între 6,5 și 5,5. Variațiile pH urinar se datorează modificării echilibrului dintre filtrarea glomerulară și reabsorbția tubulară, respectiv, dintre cantitatea de HCO_3^- filtrată și reabsorbția ei condiționată de rata secreției de H^+.

Capacitatea tubulară de a reabsorbi HCO_3^-, din motive încă insuficient precizate, variază în funcție de rata filtrării glomerulare și nu de concentrația plasmatică a ionului. Atunci cînd concentrația plasmatică a HCO_3^- este scăzută, întreaga cantitate de HCO_3^- filtrată se reabsoarbe și, ca urmare, urina nu conține bicarbonat. Ionul apare în urină numai după ce concentrația sa plasmatică depășește valoarea de 27—28 mEq/l, considerată ca „prag renal“ al bicarbonatului. Creșterile concentrației bicarbonatului plasmatic peste 28 mEq/l sînt urmate de eliminarea excesului în urină și revenirea rapidă la normal a concentrației ionului. Aparent HCO_3^-

se comportă, deci, ca o substanță cu capacitate maximă de reabsorbție tubulară (Tm). Acest comportament este datorat creșterii concomitente a volumului lichidelor extracelulare, dovadă fiind constatarea că mărirea concentrației plasmatice a HCO_3^- fără expandare extracelulară nu mai este urmată de instalarea unui platou al ratei reabsorbției tubulare a ionului. De aceea, dependența reabsorbției HCO_3^- de rata filtrării glomerulare și de volumul extracelular se admite că se datorează transportului tubular al Na^+. Această relație ar explica agravarea alcalozelor metabolice prin depleții de volum, care accentuează reabsorbția Na^+ și a HCO_3^-, precum și corectarea acestor tulburări prin normalizarea volumului lichidelor extracelulare.

Cînd concentrația plasmatică a HCO_3^- este în jurul a 28 mEq/l, H^+ secretați de celulele tubulare sînt utilizați pentru reabsorbția HCO_3^- și de aceea în urină nu se găsesc cantități apreciabile de aciditate titrabilă sau săruri amoniacale. În schimb, atunci cînd scade concentrația plasmatică, după reabsorbția totală a HCO_3^- filtrat, rămîn în exces H^+ secretați, care vor apărea ca aciditate titrabilă, dacă există suficiente cantități de tampon fosfat, sau ca ion amoniu, dacă tubulocitele au capacitatea de a produce amoniac.

Capacitatea tubulară de a secreta H^+ pentru schimb cu Na^+, în condiții fiziologice este de aproximativ 28 mEq/l de filtrat glomerular, astfel fiind menținută concentrația plasmatică a HCO_3^- la aproximativ 28 mEq/l. Se cunosc cîțiva factori care pot influența capacitatea tubulară de a secreta H^+, dintre care menționăm pe cei mai importanți.

Variațiile Pco_2. Creșterile Pco_2 (acidozele respiratorii) provoacă augmentarea concentrației plasmatice a HCO_3^-, minimalizînd modificările pH datorate creșterii concentrației H_2CO_3 și stimulînd secreția tubulară de H^+. Scăderile Pco_2 (alcalozele respiratorii) exercită efecte inverse, diminuînd secreția de H^+ și reducînd reabsorbția renală de HCO_3^-. Variațiile ratei secreției de H^+ în funcție de Pco_2 se datorează modificărilor concentrației H_2CO_3 în celulele tubulare, creșterea concentrației acidului carbonic determinînd creșterea secreției de H^+ și a reabsorbției de HCO_3^-, iar scăderea concentrației H_2CO_3 avînd efecte inverse.

Variațiile K^+. Administrarea de K^+ deprimă secreția de K^+ și ca urmare urina se alcalinizează, chiar dacă concentrația plasmatică a HCO_3^- este scăzută, iar în deplețiile de K este stimulată secreția de H^+ și concentrația plasmatică a HCO_3^- se stabilizează la un nivel ridicat. Probabil că influența K^+ asupra secreției de H^+ se datorează modificărilor pH tubulocitelor, acestea devenind mai acide cînd pierd K^+ și mai puțin acide cînd crește conținutul lor în K^+.

Echilibrul Cl^-. Pierderile de Cl^- în timpul creșterii concentrației plasmatice a HCO_3^- determină excreția excesului de HCO_3^- cu concentrația consecutivă a volumului lichidelor extracelulare, dacă nu se administrează Cl^- pentru a înlocui HCO_3^-. În stările de retenție de Na^+, prezența Na^+ în tubii distali cu un anion mai puțin permeant decît Cl^- (de pildă cu HCO_3^-) mărește secreția de H^+ și reabsorbția de HCO_3^-, independent de starea echilibrului acido-bazic al organismului.

Anhidraza carbonică. În condiții obișnuite această enzimă nu limitează rata secreției de H^+, dar poate deveni limitantă dacă enzima este inhiciat pe baza echilibrului sau al dezechilibrului dintre activitățile sale presoare și depresoare și dintre aportul și eliminările hidro-saline.

Cercetările experimentale și clinice au precizat că rinichiul participă la reglarea tensiunii arteriale sistemice prin 4 mecanisme:

1. **Secreția de substanțe presoare** este mecanismul cel mai bine cunoscut, iar dintre substanțele presoare elaborate de rinichi cea mai bine studiată este renina, enzimă proteolitică specifică ce declanșează o secvență de procese enzimatice avînd ca rezultat producerea angiotensinelor, dintre care unele dotate cu acțiuni fiziologice deosebit de importante. Renina este secretată în cea mai mare parte de către celulele aparatului juxtaglomerular.

Conform concepției clasice renina scindează hidrolitic un substrat specific plasmatic — angiotensinogenul sau substratul reninic (S.R.) —, rezultînd angiotensina I, un decapeptid care este hidrolizat rapid, generînd angiotensina II, cel mai puternic vasoconstrictor fiziologic și principalul stimulator al secreției de aldosteron. Cercetări mai recente au dovedit că această concepția este prea simplistă. Astfel s-a demonstrat existența mai multor fracțiuni de S.R. precum și a mai multor forme de renină plasmatică și tisulară, iar cascada de procese enzimatice declanșată de renină s-a dovedit a fi mult mai complexă, generînd mai multe oligopeptide, dintre care unele dotate cu puternice acțiuni fiziologice; de asemenea, au fost descoperiți activatori și inhibitori ai reninei și ai generării de angiotensine. De aceea toți acești factori au fost înglobați sub denumirea de sistemul renină-angiotensină (S.R.A.) (fig. 2-15).

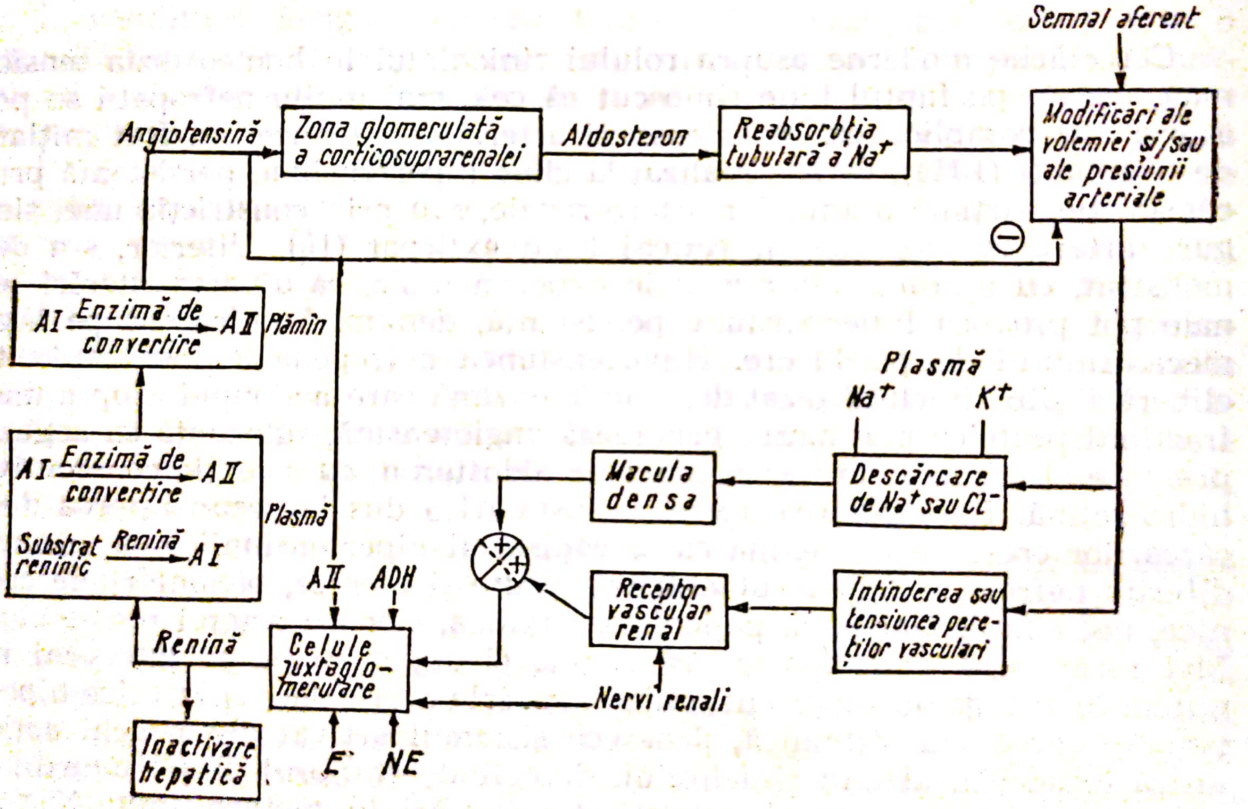

Semnal aferent
Angiotensină
Zona glomerulată a corticosuprarenalei
Aldosteron
Reabsorbția tubulară a Na^+
Modificări ale volemiei și/sau ale presiunii arteriale
⊖
AI Enzimă de convertire AII
Plămîn
Plasmă
Na^+
K^+
AI Enzimă de convertire AII
Substrat reninic Renină AI
Plasmă
Macula densa
Descărcare de Na^+ sau Cl^-
AII
ADH
+
+
Receptor vascular renal
Întinderea sau tensiunea pereților vasculari
Renină
Celule juxtaglomerulare
Nervi renali
Inactivare hepatică
E
NE

Fig. 2.15. Schema mecanismului de *feedback* negativ implicat în controlul eliberării reninei:

A.I. — angiotensina I; *A.II* — angiotensina II; *AC* — enzima de conversie; *E* — epinefrina; *NE* — norepinefrina.

Substratul reninei (angiotensinogenul) este o glicoproteină cu greutate moleculară de aproximativ 55 000, prezentă în fracțiunea electroforetică α_2-globulinică și în limfă, sintetizată de ficat. Concentrația plasmatică a S.R. (la om variabilă între 600—900 ng/ml) este reglată de rata sintezei hepatice și nu de cea a activării sale. Glucocorticoizii și estrogenii determină creșteri importante ale concentrației plasmatice ale S.R., sub acțiunea estrogenilor ficatul secretînd chiar mai multe forme de angiotensinogen. Efectele stimulatoare hepatice ale estrogenilor explică creșterile concentrației plasmatice a acestei fracțiuni la gravide și la femei care iau anticoncepționale, la care s-au demonstrat creșteri tensionale asociate cu scăderi ale fluxului sanguin renal cu aproximativ 25% și creșterea concentrației plasmatice de angiotensină II, secundar sintezei hepatice crescute de angiotensinogen. S-au evidențiat diferențe structurale ale angiotensinogenului plasmatic de la diverse specii animale, cercetările recente demonstrînd existența mai multor forme de angiotensinogen (2 la șobolan, 3 la iepure etc.), toate generînd angiotensină I sub acțiunea reninei, dar avînd un randament diferit.

Renina este o enzimă proteolitică specifică cu greutate moleculară de aproximativ 40 000, punct izoelectric 5,25, pH optim de acțiune 5,5, secretată în cea mai mare parte de către rinichi și în cantități nesemnificative fiziologic de către structuri extrarenale încă neprecizate. În rinichi și în plasmă s-a descoperit și o renină mai mare (greutate moleculară 60 000), relativ inactivă, denumită prorenină, prerenină, renină mare sau renină inactivă și considerată ca precursorul formei active. În țesutul renal a fost identificată o formă și mai mare *(big big renin)*. Activarea reninei inactive se face probabil sub acțiunea kalicreinei tisulare. Cercetările recente au evidențiat existența mai multor izoenzime ale reninei, unele de proveniență renală, altele secretate de diverse alte organe (glande submaxilare, creier, suprarenale, hipofiză, epifiză, complexul utero-placentar etc.). Prin cromatografie pe coloană de celuloză, din plasma umană au fost izolate 2 forme majore și 2 forme minore, care au fost apoi fracționate în 3 și, respectiv, 5 componenți, cu aceeași greutate moleculară, dar cu capacități diferite de a scinda S.R. Multitudinea formelor de renină explică incapacitatea de a se purifica enzima, fapt care îngreunează cercetările asupra proprietăților sale. Măsurarea ratei de secreție a reninei în diverse condiții fiziologice și patologice se face, de aceea, prin determinarea capacității unui eșantion de plasmă de a genera angiotensină — *activitatea reninică plasmatică (A.R.P.)*. Prin această metodă s-a constatat că rinichiul are o secreție bazală de renină în medie de 9 ± 7 ng/l/min, sau după alți autori de $13{,}7 \pm 1{,}8$ ng/l/min, și o secreție stimulată de diverse mecanisme. La un subiect normal în decubit dorsal și avînd un aport sodic obișnuit, concentrația plasmatică a reninei este de aproximativ 1 ng angiotensină I generată ml/oră. Stocarea plasmei timp de 3 zile la temperaturi scăzute este urmată de creșterea A.R.P. de cîteva ori peste nivelul inițial, ca urmare a activării formelor inactive de renină. A.R.P. este crescută de asemenea în ortostatism și graviditate, precum și în diverse condiții patologice renale și extrarenale.

Renina acționează hidrolitic asupra angiotensinogenului plasmatic, desfăcînd legătura peptidică dintre 2 molecule de leucină și desprinzînd un decapeptid, care este angiotensina I (fig. 2-16). Acțiunea reninei asupra angiotensinogenului se exercită în plasmă sau în limfă, dar poate avea loc şi în pereţii vasculari, în special în vasele renale, ceea ce explică neconcordanţele dintre determinările plasmatice ale componenţilor S.R.A. şi participarea sistemului în anumite situaţii normale şi patologice.

Mecanismele secreţiei reninei sînt multiple. Principalul mecanism, care acţionează în condiţii obişnuite, constă în stimularea unor receptori renali specifici de către variaţiile fluxului sanguin renal şi/sau ale compoziţiei ionice a lichidului care ajunge la nivelul maculei densa. Cercetările experimentale au precizat că descărcările de renină pot fi declanşate fie prin stimularea unor receptori de distensie din pereţii arteriolelor aferente renale, consecutiv modificărilor hemodinamicii renale, fie prin stimularea unor chemoreceptori datorită variaţiilor osmolarităţii lichidului tubular şi/sau a concentraţiei Na^+, K^+, Ca^{2+} etc., în primul caz fiind activate descărcările enzimei din celulele juxtaglomerulare şi în cel de al doilea caz din celulele maculei densa.

Stimularea nervilor adrenergici renali determină de asemenea descărcări de renină, acest mecanism intervenind probabil în special în condiţii de hipotensiune arterială sistemică (hemoragie, stress, efort, ortostatism, hipertiroidie etc.). Blocarea nervilor renali prin anestezice locale sau ganglioplegice împiedică descărcările posthemoragice de renină în cazul unor hemoragii mici, care nu modifică hemodinamică renală, dar nu influenţează descărcările provocate de hemoragiile mari, iar denervarea renală diminuează, dar nu aboleşte, descărcările de renină determinate de depleţiile sodice produse de diuretice (mercuriale sau furosemid). Cercetări efectuate pe rinichiul nefiltrant, perfuzat anterior cu papaverină, deci, la care sînt excluşi ambii receptori, au demonstrat că stimularea nervilor renali provoacă încă descărcări de renină. Perfuziile de norepinefrină în artera renală stimulează de asemenea descărcările de renină şi, dat fiind că acest efect se menţine şi pe rinichiul cu ambii receptori excluşi, rezultă că norepinefrina acţionează direct asupra celulelor juxtaglomerulare. Descărcările de renină în ortostatism sau după anumite diuretice (acid etacrinic, teofilină, diazoxid) sînt abolite de propranolol — blocant al β-receptorilor adrenergici —, ceea ce dovedeşte că nervii simpatici renali şi catecolaminele acţionează prin intermediul unor β-receptori situaţi pe membrana celulelor secretoare. Propranololul nu influenţează descărcările de renină determinate de constricţia acută a arterei renale, constricţia cronică a venei cave inferioare sau furosemid, dovedind că eliberarea de renină se poate realiza şi pe alte căi nonadrenergice.

Unele modificări umorale pot de asemenea influenţa rata descărcărilor de renină. Astfel angiotensinele II şi III şi ADH, injectate în doze care nu modifică tensiunea arterială sistemică sau perfuzia renală, diminuează descărcările de renină prin acţiune directă asupra celulelor juxtaglomerulare. Creşterea concentraţiei plasmatice a Na^+ sau a K^+ diminuează descărcările de renină, ca urmare a creşterii concentraţiei Na^+ în lichidul care ajunge în tubii distali (K^+ crescut acţionează prin inhibarea reabsorbţiei proximale de Na^+). Creşterea concentraţiei plasmatice a Ca^{2+} exercită de asemenea efect inhibitor asupra descărcărilor reninice, datorită creşterii concentraţiei Ca^{2+} în celulele juxtaglomerulare, dependentă de concentraţia Na^+ de o parte şi de cealaltă a membranei celulare, prezența Na^+ extracelular fiind necesară pentru menținerea nivelului scăzut al Ca^{2+} în interiorul celulelor secretoare. Anumiți hormoni influențează de asemenea descărcările de renină, în special estrogenii care acționează indirect, stimulînd sinteza hepatică a angiotensinogenului. Acționînd prin alte mecanisme și progesteronul stimulează descărcările de renină. Același efect îl au și ACTH și glucocorticoizii, probabil prin acțiune directă asupra celulelor juxtaglomerulare, iar mineralocorticoizii prin variațiile volumului lichidelor extracelulare și ale volemiei.

Prostaglandinele, sintetizate din acizi grași polinesaturați esențiali, se găsesc în rinichi în special în zona medulară, din care la iepure au fost izolate PGA_2, PGE_2, cea mai importantă cantitativ și prin proprietățile ei biologice, și $PGF_{2\alpha}$. Aceste PG provoacă descărcări de renină doar la doze foarte mari, care determină depleție sodică și hipovolemie. Mai recent, s-a dovedit că PGI_2 și mai puțin PGD_2 stimulează secreția de renină prin acțiune directă asupra celulelor juxtaglomerulare. Apare probabil că și efectele stimulării baroreceptorilor și a chemoreceptorilor renali asupra descărcărilor de renină s-ar datora producerii de PG în corticala renală. Creșterea $PGF_{2\alpha}$ determină hipertensiune arterială, efect nedatorat intervenției S.R.A., deoarece $PGF_{2\alpha}$ inhibează secreția de renină, ci constricției arteriale și venoase, creșterii întoarcerii venoase și stimulării sistemului simpatic. În orice moment secreția de renină este rezultatul activității combinate a tuturor mecanismelor menționate.

Angiotensina I, rezultată sub acțiunea hidrolitică a reninei asupra angiotensinogenului plasmatic, considerată ca principalul hormon vasoconstrictor renal, este scindată rapid în angiotensină II, sub acțiunea enzimei de conversie (fig. 2.16).

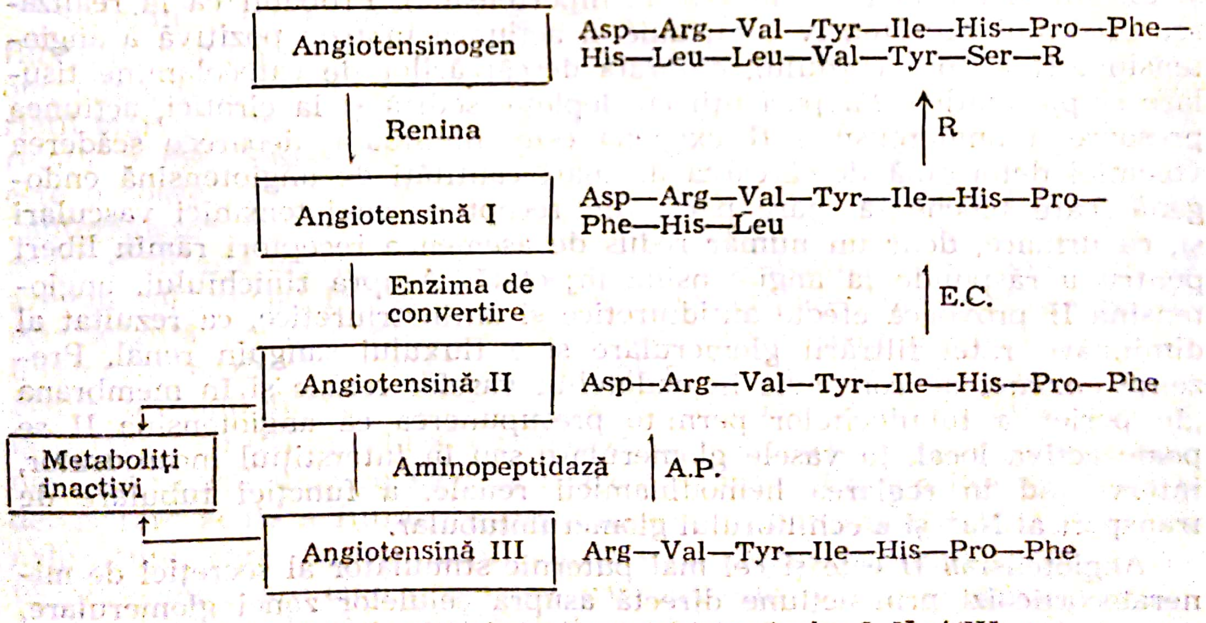

Angiotensinogen
Asp—Arg—Val—Tyr—Ile—His—Pro—Phe—His—Leu—Leu—Val—Tyr—Ser—R
Renina
R
Angiotensină I
Asp—Arg—Val—Tyr—Ile—His—Pro—Phe—His—Leu
Enzima de convertire
E.C.
Angiotensină II
Asp—Arg—Val—Tyr—Ile—His—Pro—Phe
Metaboliți inactivi
Aminopeptidază
A.P.
Angiotensină III
Arg—Val—Tyr—Ile—His—Pro—Phe

Fig. 2.16. Formarea și structura angiotensinelor I, II și III.

Enzima de conversie, prezentă în plasmă și limfă, rinichi, creier, se găsește în cea mai mare cantitate la suprafața celulelor endoteliale pulmonare, dar și la nivelul endoteliilor altor teritorii vasculare și în celulele tubulare renale. Avînd greutate moleculară cuprinsă între 129 000 și 480 000 și pH optim de acțiune între 7,25—7,30, enzima de conversie este o dipeptidilcarboxipeptidază, care scindează rapid dipeptidul histidilleucină din capătul N-terminal al angiotensinei I, rezultînd octapeptidul angiotensină II, principalul factor activ al S.R.A. Procesul conversiunii are loc în cea mai mare parte în timpul trecerii sîngelui prin plămîni, dar probabil și în alte teritorii vasculare, dată fiind larga răspîndire a enzimei. Deoarece enzima de conversie inactivează și bradichinina, ea mai este denumită chininază II.

Angiotensinele sînt oligopeptide generate de diversele etape ale secvenței enzimatice declanșată de renină.

— *Angiotensina I* este un decapeptid care rezultă consecutiv acțiunii hidrolitice a reninei asupra angiotensinogenului. Unii autori atribuie angiotensinei I o serie de acțiuni fiziologice (eliberarea de catecolamine din medulosuprarenale, stimularea centrului setei, efect hipertensiv central, scăderea fluxului sanguin al corticalei interne și al medularei renale etc.), în timp ce alții o consideră lipsită complet de vreo acțiune proprie, fiind doar precursorul angiotensinei II. Sub acțiunea unei aminopeptidaze angiotensina I poate pierde aminoacidul N-terminal și se generează un nonapeptid, substrat posibil pentru enzima de conversie și generarea angiotensinei III.

— *Angiotensina II*, factorul activ cel mai bine cunoscut al sistemului, exercită efecte fiziologice importante asupra hemodinamicii și asupra secreției de mineralocorticoizi. Angiotensina II este cel mai puternic vasoconstrictor natural, la greutate egală fiind de 4—8 ori mai activă decît norepinefrina. Acționînd asupra tonusului arteriolelor, dar probabil și central, angiotensina II determină creșterea tensiunii arteriale sistolice și diastolice (de aici denumirea de hipertensină). Probabil că la realizarea efectului hipertensiv contribuie și acțiunea inotrop pozitivă a angiotensinei II asupra cordului, datorată descărcărilor de catecolamine tisulare și plasmatice. La pacienții cu depleție sodică și la cirotici, acțiunea presoare a angiotensinei II exogenă este diminuată, deoarece scăderea volemiei determină descărcarea de mari cantități de angiotensină endogenă, care blochează mare parte din receptorii angiotensinici vasculari și, ca urmare, doar un număr redus de asemenea receptori rămîn liberi pentru a răspunde la angiotensina injectată. Asupra rinichiului, angiotensina II provoacă efecte antidiuretice și antinatriuretice, ca rezultat al diminuării ratei filtrării glomerulare și a fluxului sanguin renal. Prezența enzimei de conversie în endoteliul vaselor renale și în membrana „în perie“ a tubulocitelor permite presupunerea că angiotensina II se poate activa local, în vasele glomerulare sau în interstițiul înconjurător, intervenind în reglarea hemodinamicii renale, a funcției tubulare de transport al Na^+ și a echilibrului glomerulotubular.

Angiotensina II este și cel mai puternic stimulator al secreției de mineralocorticoizi prin acțiune directă asupra celulelor zonei glomerulare, acționînd la nivelul etapelor inițiale de sinteză, dar și asupra etapelor dintre corticosteron și aldosteron. Prin acțiunea asupra organului subfornical și asupra formațiunii *organum vasculosum* al laminei terminale, angiotensina II mărește aportul de apă și secreția de ADH.

Descărcată în circulație angiotensina II se distruge rapid, timpul de înjumătățire la om fiind de 1—2 minute. Enzimele care distrug angiotensina II, denumite angiotensinaze, sînt peptidaze lipsite de specificitate, prezente în plasmă și țesuturi. Din plasmă au fost izolate două aminopeptidaze (A_1 și A_2) și o endopeptidază, iar în țesuturi, în special în rinichi, ficat și intestin sînt prezente ambele tipuri de enzime. În hepatopatii și mai ales în cirozele hepatice crește activitatea angiotensinazelor (în special a formei A_1), iar în ultimul trimestru al sarcinii și în diverse tipuri etiologice de șoc (hemoragic, endotoxemic etc.) crește activitatea angiotensinazei A_2. Sub acțiunea acestor enzime angiotensina II este hidrolizată în hepta-, hexapeptide etc., importanță fiziologică avînd în special heptapeptidul denumit angiotensină III.

— *Angiotensina III* [(des-Asp_1)-angiotensina II] rezultă din angiotensina II, după desprinderea acidului aspartic terminal sub acțiunea unei aminopeptidaze, dar și din nonapeptidul rezultat prin desprinderea aminoacidului N-terminal din angiotensina I. Acționînd asupra unor receptori angiotensinici, probabil aceiași asupra cărora acționează și angiotensina II, heptapeptidul exercită acțiuni identice cu ale acesteia, dar în timp ce acțiunea presoare este doar de aproximativ 40%, acțiunea de stimulare a secreției de aldosteron este mai puternică decît a angiotensinei II. De aceea se admite că în timp ce angiotensina II intervine în reglarea tensiunii arteriale sistemice, angiotensina III este agentul natural stimulator al secreției de mineralocorticoizi. Efectul corticosuprarenalian este datorat transformării angiotensinei II în angiotensină III sub acțiunea aminopeptidazei, prezentă în mari cantități în celulele secretante, sau acțiunii aminopeptidazei asupra angiotensinei I, urmată de acțiunea enzimei de conversie asupra nonapeptidului. Fiind mai recent descoperită, nu sînt încă precizate rolurile fiziologice ale angiotensinei III.

Sistemul renină-angiotensină joacă un rol important și în reglarea fluxului sanguin normal și a filtrării glomerulare. La o serie de mamifere: om, cîine, șobolan, iepure, aceste procese nu sînt influențate nici de variații mari ale presiunii arteriale, rămînînd relativ constante. Cum această relație a fost constatată și pe rinichiul izolat denervat, s-a dedus că ea este o consecință a unor proprietăți proprii rinichiului și a fost numită „autoreglare". Autoreglarea nu este însă specifică rinichiului, fiind prezentă și în alte organe. Recent s-a arătat că sistemul renină-angiotensină are un rol crucial în reglarea filtrării glomerulare cînd perfuzia renală este scăzută, iar perturbarea sa, prin administrarea unui medicament inhibitor al enzimei de conversie (Captopril), în asemenea cazuri poate afecta profund filtrarea glomerulară. Curtis, Hricik (1983) au arătat că la bolnavii cu doi rinichi și cu stenoza ambelor artere renale, sau la bolnavi cu rinichi unic cu stenoză a arterei renale, Captoprilul provoacă o deteriorare acută a filtrării glomerulare cu apariția unei insuficiențe renale acute, care dispare după suprimarea medicamentului. Această deteriorare nu apare cînd presiunea arterială este redusă la aceleași valori ca cele produse de Captopril la bolnavi fără stenoza arterelor renale sau la bolnavi cu stenoza arterelor renale, dar la care presiunea a fost scăzută cu un alt medicament decît Captoprilul.

În afară de renină, rinichiul secretă și alte substanțe presoare încă puțin studiate (VEM — materialul vasopresor, ferentazina, amine presoare, nefrotensina, renopresina etc.).

Rolul reninei în patogenia hipertensiunilor arteriale sistemice este încă neclar. Cercetările experimentale au demonstrat că după constricția unei artere renale se instalează o hipertensiune susținută prin hipersecreție de renină — hipertensiune nefrogenă —, abolită prin exereza rinichiului ischemic, dacă hipertensiunea nu a persistat prea mult. Unii pacienți cu stenoză unilaterală a arterei renale au prezentat de asemenea niveluri ridicate ale reninemiei, hipokaliemie și creșterea secreției de aldosteron. Dar de cele mai multe ori, atît la oameni cît și la animalele cu ischemie renală și hipertensiune arterială sistemică nu există creșteri ale nivelului plasmatic al reninei și al aldosteronului. Deci, creșterea secreției de renină consecutiv constricției unei artere renale este obișnuit trecătoare și, cu toate că nivelul reninemiei revine la normal, hipertensiunea arterială persistă, dovadă a intervenției altor mecanisme presoare sau a scăderii activității depresoare. În sindromul Bartter, caracterizat prin hipertrofia și hiperplazia idiopatică a aparatului juxtaglomerular, cu toate că există niveluri crescute de angiotensină II, hipokaliemie persistentă și hiperaldosteronism, tensiunea arterială nu prezintă modificări. Rolul reninei este bine demonstrat în menținerea constantă a volumului lichidelor extracelulare prin controlul secreției de aldosteron, precum și în hiperaldosteronismul secundar din ciroze și nefroze, în care de asemenea nu se observă modificări tensionale.

2. **Inactivarea unor substanțe presoare extrarenale** a fost preconizată pe baza cercetărilor experimentale care au arătat că dubla nefrectomie la iepure este urmată de instalarea unei hipertensiuni arteriale sistemice — hipertensiunea renoprivă. Trecerea sîngelui animalelor binefrectomizate hipertensive printr-un rinichi normal abolește hipertensiunea, fapt atribuit capacității rinichiului normal de a capta și inactiva substanțele presoare din sînge. Patogenia hipertensiunii renoprive nu este încă precizată, unii autori explicînd-o prin acumularea în plasmă de substanțe presoare extrarenale de tipul substanțelor *renin-like* secretate de creier și glandele submaxilare, iar alții prin retenția de Na^+ și de apă, cu creștere consecutivă a volemiei. Absența hipertensiunii nefrogene la bolnavi binefrectomizați supuși la hemodialize repetate și demonstrarea experimentală a hipertensiunii renoprive în absența încărcării cu Na^+ și apă sînt argumente puternice în sprijinul primei ipoteze patogenetice.

3. **Secreția de substanțe cu acțiune depresoare** este demonstrată de prezența în urina umană de substanțe cu acțiune vasodilatatoare. Cercetări mai recente au precizat că acestea sînt polipeptide mici, similare chininelor plasmatice, produși activi ai unui sistem complex asemănător sistemului renină-angiotensină-aldosteron, cu care de altfel au importante corelații funcționale. Acest sistem, denumit kalicreină-chinine renale, este alcătuit dintr-o glicoproteină plasmatică (chininogen), cu greutatea moleculară 50 000, care migrează electroforetic cu α_2-globulinele, un grup de enzime proteolitice specifice denumite kalicreine și polipeptidele care rezultă prin scindarea chininogenului de către kalicreine. Kalicreina renală, enzimă de proveniență corticală, a cărei concentrație scade progresiv dinspre cortex spre medulară, diferă de kalicreina plasmatică, în primul rînd prin produsul activ pe care îl generează, kalicreina renală generînd lizilbradichinină, iar cea plasmatică bradichinină. De altfel, activitatea kalicreinică urinară este identică și reflectă pe cea a țesu-

tului renal și variază diferit de activitatea kalicreinică plasmatică. Lizil-bradichinina (kalidina) este un decapeptid, care generat intrarenal acționează la nivelul nefronului inferior și al capilarelor asociate, determinînd vasodilatație, natriureză și diureză, acțiuni inverse față de cele ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Numeroase cercetări clinice și experimentale au precizat că restricția sodică cronică este asociată cu activarea sistemului intrarenal kalicreină-kalidină prin sistarea și eliberarea kalicreinei, existînd o bună corelație între log natriurezei și excreția urinară de kalicreină. Cercetările efectuate pe șoareci în restricție sodică au evidențiat variațiile paralele ale sistemului kalicreină-kalidină și ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Deoarece s-a evidențiat o corelație între concentrația kalicreinei urinare și diureză sau osmolalitatea urinară, s-a investigat influența mineralocorticoizilor asupra sistemului kalicreină-kalidină și s-a constatat că acești hormoni controlează eliminările urinare de kalicreină, efectele depinzînd de echilibrul sodat. Mineralocorticoizii acționează deci în mod diferit, deprimînd puternic S.R.A. și stimulînd sistemul kalicreină-kalidină, aceste efecte realizîndu-se probabil prin intermediul enzimei de conversie (chinaza II), care generează angiotensină II din angiotensină I și inactivează chininele prin desprinderea dipeptidului terminal Phe—Arg. (fig. 2-17). Aceste corelații funcționale desigur că au o importanță deosebită în reglarea irigației renale și a excreției de Na^+ și apă.

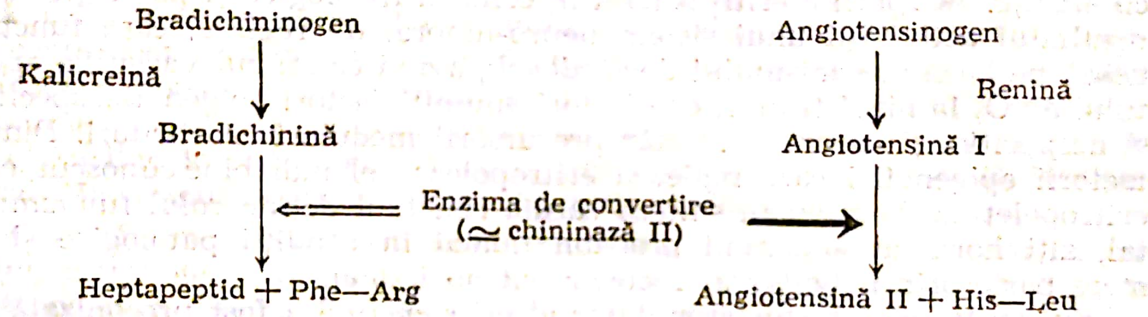


Fig. 2.17. Relațiile dintre sistemul renină-angiotensină și sistemul kalicreină-chinine (reprodusă după Mimran și colab., 1980).

Sistemul kalicreină-kalidină are corelații și cu prostaglandinele, fiind demonstrat că administrarea de bradichinină mărește eliberarea de PG și că indometacina — inhibitoare a prostaglandinsintetazei — reduce efectul vasodilatator și natriuretic al chininelor, iar prostaglandina E_2 atenuează efectul vasoconstrictoarelor și potențează vasodilatația produsă de chinine. Sistemul kalicreină-kalidină cu acțiune locală intrarenală apare a fi necesar pentru modularea efectelor hormonilor locali sau sistemici cu acțiune vasoconstrictoare, antinatriuretică și antidiuretică. Rolul sistemului kalicreină-kalidină în patogenia hipertensiunii arteriale nu este încă elucidat.

4. **Tulburările echilibrului Na^+ și apei** ca urmare a unei disfuncții renale sînt considerate de mulți autori ca importanți factori ai patogeniei hipertensiunii arteriale. Resorbția tubulară a Na^+, strîns corelată cu cea a apei, după cum s-a menționat anterior, este controlată în special de rata filtrării glomerulare, secreția de mineralocorticoizi, variațiile volumului li-

chidelor extracelulare etc. În condițiile lezării renale, acești factori sînt afectați, filtrarea glomerulară diminuînd paralel cu scăderea suprafeței filtrante, secreția de mineralocorticoizi fiind stimulată, și ca urmare a modificării responsivității celulelor tubulare la acțiunea factorilor hormonali, se instalează retenția de Na^+. Astfel se modifică raportul Na^+/K^+ la nivelul peretelui vascular și crește reactivitatea vasculară la acțiunea presoare a catecolaminelor, chiar la concentrații normale, ceea ce are ca rezultat apariția hipertensiunii arteriale.

ROLUL RINICHIULUI ÎN REGLAREA ERITROPOIEZEI

În condiții fiziologice rata eritropoiezei este permanent corelată cu cea a hemolizei, astfel putînd fi menținută în limite adecvate cantitatea transportorului sanguin al gazelor respiratorii. Corelații similare au fost evidențiate și în condiții patologice, hipoxia, sîngerarea sau hemoliza intensă mărind de cîteva ori rata eritropoiezei, iar transfuziile abundente diminuînd-o pînă la dispariția eritroblaștilor medulari, modificări adaptative care nu pot readuce întotdeauna la normal numărul eritrocitelor circulante. Adaptările eritropoiezei în condiții fiziologice și patologice sînt rezultatul activității unui sistem neuro-umoral de reglare, care funcționează pe baza mecanismului de *feedback*, avînd ca stimul variațiile aportului de O_2 la nivel tisular, ca efectori anumiți factori epigenetici specifici și nespecifici și ca organ „țintă“ precursorii medulari eritrocitari. Dintre factorii epigenetici care reglează eritropoieza cel mai bine cunoscut este eritropoietina, hormon în sinteza căruia rinichiul deține rolul fundamental, alți hormoni acționînd probabil numai în condiții patologice și în mare parte prin potențarea efectelor eritropoietinei.

Existența unui factor stimulator al eritropoiezei a fost preconizată de Carnot și Delaflandre (1906), care au constatat că serul iepurilor sîngerați repetat, injectat i.v. la iepuri normali, determină creșterea numărului eritrocitelor circulante. Legătura dintre acest factor și hipoxie a fost evidențiată de Reissmann (1950), care a arătat pe șobolani în parabioză că hipoxia indusă unui animal provoacă creșterea numărului eritrocitelor la ambele animale (20). După ce Erslev (1959) a izolat din serul animalelor sîngerate și a celor supuse la hipoxie un factor nedializabil, care injectat la iepurii normali determină creșterea numărului eritrocitelor circulante (8), cercetările ulterioare au adus unele date privitoare la mecanismele de secreție și proprietățile fiziologice ale eritropoietinei, dar nu s-a reușit încă purificarea sa; de aceea, în legătură cu acest hormon există o serie de aspecte încă neprecizate.

Eritropoietina umană este o fracțiune proteică plasmatică, cu greutate moleculară de aproximativ 23 000, care migrează cu α_1-globulinele. Cercetările biochimice au demonstrat că eritropoietina este o glicoproteină care conține 26% glucide și 10% acid sialic. Activitatea hormonului nu pare a depinde de acidul sialic, deoarece după hidroliza acestuia eritropoietina își menține activitatea *in vitro* asupra culturilor de celule medulare, dar nu mai este activă *in vivo*, ceea ce sugerează că acidul sialic este necesar pentru transportul sau protejarea moleculei, dar nu și pentru acțiunea ei asupra receptorilor specifici ai celulelor țintă. Evidențiată inițial în serul și urina anemicilor, ulterior prin perfecționarea metodelor de dozare s-a constatat că eritropoietina este prezentă și în serul oamenilor normali, secretîndu-se zilnic în cantitate de 2 U la bărbat și 3 U la femeie. Timpul de înjumătățire plasmatică a hormonului este de 4—6 ore, inactivarea avînd loc în special în ficat. Fiind o proteină cu moleculă mică, eritropoietina străbate filtrul glomerular, avînd *clearance*-ul de aproximativ 0,5 ml/min și este prezentă în urină în concentrații de 1/3—2/3 din cele plasmatice. În plasmă, urină și omogenatele de rinichi, ficat și splină mai ales în condiții de stimulare eritropoietică, au fost evidențiați mai mulți inhibitori, care acționează anihilînd efectele eritropoietinei asupra celulelor medulare sau inhibînd specific mitozele medulare. Acești inhibitori ar deține un rol important în reglarea fină a eritropoiezei, menținînd un echilibru dinamic adecvat între eliberarea și inactivarea eritropoietinei.

Rinichiul răspunde de 90—95% din activitatea eritropoietinică normală, dovadă fiind faptul că dubla nefrectomie sau lezările grave și întinse ale rinichilor sînt urmate de scăderi corespunzătoare ale răspunsului eritropoietic la stimulii obișnuiți (hipoxie, hemoragie). Perfuzia rinichilor izolați menținuți în condiții hipoxice, constricția ischemiantă a unei artere renale sau hemoragia sînt urmate de descărcări de eritropoietină. Clinica confirmă rolul rinichiului la producerea eritropoietinei prin prezența anemiei datorată scăderii generării de eritropoietină în diversele nefropatii severe și în afecțiuni care determină compresiuni ale parenchimului renal (chisturi, hidronefroze, hipernefrom etc.) și creșteri ale descărcărilor de eritropoietină, cu eritremii consecutive, în microinfarctele renale, în timpul rejetului rinichiului transplantat etc.

Cercetări mai recente au precizat că țesutul renal nu secretă un factor activ eritropoietic. Perfuzatul rinichiului izolat hipoxic nu are activitate eritropoietică directă, dar devine activ prin incubare cu ser sau cu α-globuline plasmatice. Aceste constatări au dus la concluzia că rinichiul nu descarcă eritropoietină, ci un factor care activează o α_1-globulină plasmatică precursor eritropoietinic. Factorul renal denumit factor eritropoietic renal (FER) sau eritrogenină, a cărui producere este stimulată de hipoxie, săruri de cobalt, androgeni și alcaloză (altitudinea) printr-un mecanism care include receptorii β-adrenergici, este probabil o enzimă care scindează hidrolitic o α_1-globulină plasmatică sintetizată de ficat, denumită eritropoietinogen sau proeritropoietină, a cărei sinteză este stimulată de asemenea de hipoxie (fig. 2-18).

Stimulul fiziologic principal pentru producerea FER este hipoxia tisulară de diverse cauze, care ar acționa asupra rinichiului atît direct, cît mai ales prin stimularea directă sau reflexă a unor centri nervoși superiori (hipotalamusul posterior), care ar activa secreția FER prin impulsuri descărcate pe fibrele nervilor splanhnici, deoarece dubla splanhnicectomie abolește răspunsul eritropoietinic la hipoxie. Factorul eritropoietic renal este produs și/sau stocat în celulele aparatului juxtaglomerular, dar probabil că și în celulele epiteliale glomerulare. O cotă redusă de eritropoietină (5—10% din total) este produsă extrarenal, probabil, în celulele reticulo-histiocitare din pereții capilarelor, timus, splină și mai ales ficat. Sursa extrarenală de eritropoietină dobîndește importanță mai ales atunci cînd este diminuată sau abolită producția renală a hormonului (9).

Mecanismul de acțiune a eritropoietinei constă, pe de o parte, în stimularea diferențierii celulelor stem orientate (eritropoietinsensibile) spre proeritroblaști și, pe de altă parte, în stimularea proliferării elementelor liniei eritroblastice și scurtarea timpului de tranzit medular, acest efect fiind considerat secundar activității crescute a celulelor stem. Acțiunea eritropoietinei în celulele țintă ar consta în derepresia unui ADN purtător al informației genetice pentru sinteza enzimelor implicate în producerea hemoglobinei. Efectul stimulator eritropoietic al hormonului este evident de abia după 2—3 zile, deoarece maturarea eritrocitelor este un proces relativ lent (9).

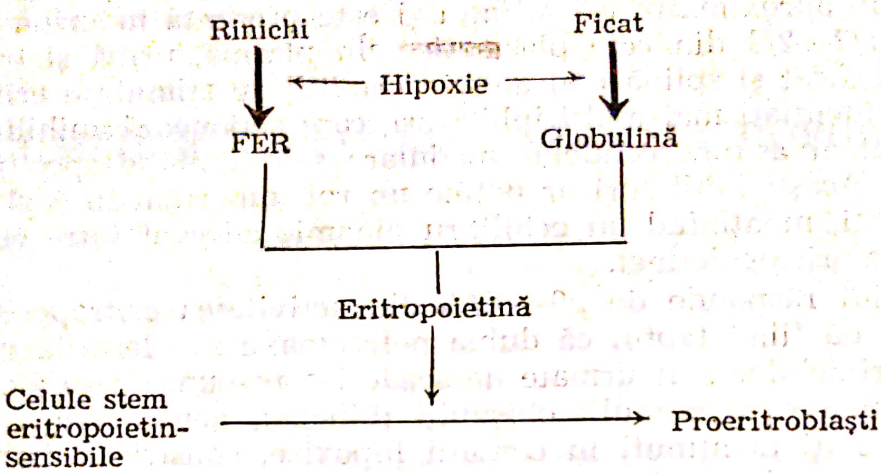


Fig. 2.18. Schema producerii și a sediului acțiunii eritropoietinei.

Alți hormoni cu influențe asupra eritropoiezei acționează în bună parte prin modificarea activității eritropoietinei. Astfel, s-a demonstrat că hipofizectomia provoacă anemie, iar extractele adenohipofizare stimulează eritropoieza. Deoarece glucocorticoizii și hormonii tiroidieni stimulează de asemenea eritropoieza, se admite că, cel puțin parțial, efectele hormonilor lobului anterior hipofizar se exercită prin intermediul ACTH și TSH, dar și al LH, care stimulează sinteza androgenilor, hormoni care activează producerea de FER. În schimb, estrogenii inhibează eritropoieza (efect neinfluențat de nefrectomie), probabil prin inhibarea sintezei hepatice a substratului proteic asupra căruia acționează FER (9).

ROLUL RINICHIULUI ÎN METABOLISMUL FOSFO-CALCIC

Raportul dintre aport și eliminări, de care depinde bilanțul fosfocalcic global și schimburile ionice dintre celule și lichidele extracelulare care controlează în ultimă instanță concentrațiile plasmatice ale Ca^{2+} și HPO_4^{2-} sînt riguros reglate de mecanisme vitaminice și hormonale, care acționează în strînsă corelație asupra principalelor organe ce participă la metabolismul fosfo-calcic (intestinul, scheletul și rinichiul). Reglarea vitaminică a metabolismului fosfo-calcic se exercită în primul rînd de către vitaminele D. Cercetări efectuate cu vitamine D marcate izotopic au precizat că vitaminele D_2 și D_3, după absorbția din intestinul subțire, se leagă în sîngele portal de o proteină transportoare și de lipoproteine, care le transportă la ficat. Pentru a deveni active asupra celulelor țintă, vitaminele D_2 și D_3 trebuie să fie transformate în compuși polari (7). De aceea, la nivelul ficatului vitaminele D suferă o hidroxilare în poziția 25, sub acțiunea 25-hidroxilazei prezentă în mitocondriile hepatocitelor, rezultînd produsul 25(OH)CC. Procesul de hidroxilare hepatică a vitaminei D este controlat printr-un mecanism de *feedback* de concentrația compusului 25(OH)CC. Acest metabolit, eliberat în circulația suprahepatică, se fixează pe o altă globulină transportoare, diferită de cea care a transportat vitaminele D la ficat, și acționează în special la nivelul intestinului, stimulînd absorbția calciului. Concentrat în rinichi, compusul 25(OH)CC este hidroxilat încă o dată sub acțiunea 1-hidroxilazei, prezentă în membranele interne ale celulelor tubulare renale, rezultînd $1{,}25(OH_2)CC$, care descărcat în sînge ajunge la nivelul celulelor țintă. Metabolitul $1{,}25(OH_2)CC$, produsul polar cel mai activ al vitaminei D, stimulează absorbția Ca^{2+} din intestin, depunerea în oase de săruri minerale și scăderea eliminărilor urinare fosfo-calcice. Hidroxilarea renală a produsului 25(OH)CC este controlată atît de produsul final al reacției [$1{,}25(OH_2)CC$], cît și de mecanismele complexe care controlează bilanțul fosfo-calcic al organismului. Astfel, în condițiile unui aport hipocalcic, ca urmare a stimulării sintezei renale de $1{,}25(OH)_2CC$ crește absorbția intestinală a calciului și, secundar acesteia crește și cea a fosfaților, iar cînd aportul calcic alimentar este excesiv scade sinteza renală a compusului polar și se sintetizează un alt compus dihidroxilat, $24{,}25(OH)_2CC$, cu activitate biologică mult mai redusă. Aceste modificări metabolice renale sînt condiționate de nivelul fosfatemiei și al parathormonului, principalul hormon care controlează metabolismul fosfo-calcic. În condiții de hipocalcemie crește secreția de parathormon, care blochează reabsorbția tubulară a fosfaților minerali filtrați, proces care are ca urmare scăderea concentrației fosfaților în celulele tubulare și activarea sintezei de $1{,}25(OH_2)CC$, care, mărind absorbția intestinală a Ca^{2+} și secundar acesteia și pe cea de fosfați, va normaliza nivelul calcemiei și al fosfatemiei. În condiții de hipercalcemie descărcările de parathormon diminuează și, ca urmare a scăderii eliminărilor urinare de fosfați, crește concentrația fosfaților în celulele tubulare, este inhibată sinteza de $1{,}25(OH)_2CC$ și crește sinteza de $24{,}25(OH)_2CC$. Concomitent cu variațiile concentrației parathormonului, intervin și ceilalți factori care influențează eliminările urinare fosfo-calcice și anume prolactina, estrogenii și somatotropul, în condiții de hipocalcemie și calcitonina și acidoza în condiții de hipercalcemie.

Datele recente asupra metabolismului vitaminei D duc la concluzia că această vitamină se comportă ca un hormon, deoarece, activată dintr-un precursor sub acțiunea ultravioletelor (D_3) sau adusă de alimente (D_2), este apoi hidroxilată la nivel hepatic și renal în produșii polari, care sînt descărcați în circulația sistemică, astfel fiind transportați pînă la nivelul organelor țintă (intestin, schelet, rinichi), unde își exercită acțiunile specifice (18).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ANDREOLI T. E., SCHAFER J. A. — *Fed. Proc.*, 1979, 38, 154.
2. BONVALET J. P. — La fonction rénale. Acquisitions et perspectives, INSERM, Flammarion Médecine, Paris, 1981.
3. BRESSLER E. H. — *Amer. J. Physiol.*, 1978, 235, *F*, 636.

3 bis. BRIGGS J. P., Wright F. S. — *Amer J. Physiol.*, 1979, 236, *F*. 40.

4. BROBECK J. R. (sub red.) — Best & Taylor's Physiological Basis of Medical Practice, ed. a X-a, Williams and Wilkins Comp., Baltimore, 1981.
5. CHURCHILL P. C., CHURCHILL M. C., Mc. DONALD F. D. — *Amer. J. Physiol.*, 1978, 235, *F*, 611.
6. CURTIS J. R., DONOVAN. B. A. — *Brit. med. J.*, 1979, *I*, 304.
7. DE LUCA H. F. — *Arch. intern. Med.*, 1978, 138, 836.
8. ERSLEV A. J. — *Medicine (Baltimore)*, 1964, 43, 661.
9. GANONG W. F. — Review of Medical Physiology, ed. a X-a Lange Medical Publications, Los Altos, 1981.
10. GOLDBLATT H., LYNCH J., HANZAL R. F., SUMMERVILLE W. — *J. exp. Med.*, 1934, 59, 347.
11. GRANTHAM J. J. — Action of Antidiuretic Hormone on the Mammalian Kidney, în MTP International Review of Science, Seria 1, vol. VI „Kidney and Urinary Tract Physiology" — „Physiology" (sub red. Thurau K.), Univ. Park Press, Baltimore, 1974, 247.
12. GUYTON A. C. — Textbook of Medical Physiology, W. B. Saunders Comp., Philadelphia—Londra—Toronto, 1976.
13. KURTZMAN N. A., VEERASAMY K. G. — *Arch. intern. Med.*, 1973, 131, 901.
14. LEAF A., COTRAN R. S — Renal Pathophysiology, Oxford University Press, New York, 1976.
15. MIMRAN A., CASELLAR D., BAUDIN G., WAHBA W. K. — In: „La fonction rénale" (sub red. Bonvalet J. P.), INSERM, Flammarion Médecine, Paris, 1980.
16. MOREL F. — *J. Physiol. (Paris)*, 1976, 72, 515.
17. PITTS R. F. — Physiology of the kidney and Body Fluids, ed. a III-a, Year Book Medical Publ., Chicago, 1974.
18. POPESCU V., ARION C. — Rahitismul, Edit. Medicală, București, 1982.
19. REID J. A., GANONG W., F. — The hormonal control of Sodium excretion, in „MTP International Review of Science — Physiology", seria 1, vol. V. — „Endocrine Physiology" (sub red. *Cann S. M.)*, Univ. Park Presse, Baltimore, p. 205, 1974.
20. REISSMANN K. R. — *Blood*, 1950, 5, 372.
21. ROSE B. D. — Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, Mc Graw Hill, New York, 1977.
22. SCHÜCK O. — Examination of Kidney Function, Martinus Nijhoff Publ., Boston și Avicenum Czechoslovak Medical Press, Praga, 1984.
23. SHIRES DANA L. — Renal Disease: Water and Electrolyte Balance, in „Pathologic Physiology", (sub red. Sodeman M. A. și Sodeman T. M.), W. B. Saunders Comp., Philadelphia—Londra—Toronto, 1979.
24. SMITH H. W. — Principles of Renal Physiology, Oxford University Press, New York, 1956.
25. TEODORESCU EXARCU I. (sub red.) — Fiziologia și fiziopatologia excreției, Edit. Medicală, București, 1980.
26. THURAU K. — Intrarenal Action of Angiotensin, în „Angiotensin" (sub. red. Page I. H., Bumpus F. M.), Springer Verlag, New York, 1974, p. 475—489.

3

ELEMENTE DE SEMIOLOGIE CLINICĂ ȘI DE LABORATOR

Introducere. Multe boli renale bilaterale, ca și interesarea renală în numeroase boli sistemice, evoluează în intervale variabile de timp, de ordinul lunilor sau anilor, către declinul ireversibil al funcției renale. Prezentarea pentru prima oară la medic în stadii avansate de insuficiență renală cronică se înregistrează încă frecvent în rîndul acestor pacienți. Este de aceea imperios necesară sporirea eforturilor pentru realizarea diagnosticului corect al nefropatiilor cît mai precoce posibil, atunci cînd există șanse maxime de vindecare, stabilizare sau încetinire a evoluției lor (92).

În afară de aceasta, suferința renală se descoperă tot mai frecvent cu ocazia unor examene medicale de rutină sau sistematice (recrutare, angajare, sarcină etc.), consemnîndu-se proteinurie, hematurie microscopică, infecție urinară, valori crescute ale TA etc. Mai rareori, afectarea renală este constatată în cursul unor examene medicale solicitate de pacienți pentru simptome și semne clinice care pot să orienteze către o nefropatie (edeme, hematurie macroscopică, oligoanurie, valori foarte crescute ale TA) sau să sugereze afectarea renală în cadrul unei interesări pluriviscerale printr-o afecțiune sistemică.

Merită de subliniat, ca o particularitate a suferințelor reno-urinare, faptul că pe de o parte manifestări clinice și biologice modeste (o infecție urinară, o proteinurie puțin abundentă, valori moderat crescute ale TA etc.) pot releva o nefropatie severă și, pe de altă parte, semiologia este adeseori săracă și se prezintă frecvent sub forma unor semne de împrumut (semne legate de cauza afectării renale: șoc, infecții, intoxicații etc.) de consecințele viscerale ale HTA sau ale perturbărilor metabolice provocate de un deficit funcțional renal etc.) (75, 111).

Chiar și numai aceste puține observații justifică necesitatea unui examen clinic complet și corect în fața oricărui pacient la care apar indicii de afectare a aparatului urinar, în scopul precizării diagnosticului de boală, etiologie, de stadiu funcțional, condiție indispensabilă unei corecte decizii terapeutice.

EXAMENUL CLINIC AL APARATULUI URINAR

Asemănător examenului oricărui alt aparat sau sistem, examenul aparatului urinar cuprinde examenul clinic și investigația paraclinică.

Examenul clinic include: 1) discuția cu pacientul (anamneza, interogatoriul); 2) examenul fizic al pacientului; 3) examenul macroscopic al urinii la emisie.

Anamneza reprezintă o etapă indispensabilă în formularea unor ipoteze de diagnostic și în întocmirea planului de investigații complementare.

O anamneză corectă și utilă cuprinde:

Date generale: a) motivul (sau motivele) consultului medical; aceste motive pot fi reprezentate de tulburări funcționale: dureri (lombare, hipogastrice), tulburări de micțiune (polachiurie, disurie, modificări ale jetului etc.), răsunetul neurosenzorial al unei HTA și alte tulburări înregistrate de bolnavi, modificări obiective sesizate de pacient (modificări de culoare a urinii, urini tulburi, modificări ale diurezei de tipul oliguriei, poliuriei etc., prezența edemelor), modificări ale stării generale (episoade febrile, astenie, anorexie, pierdere sau cîștig ponderal, tulburări digestive etc.), modificări biologice înregistrate la examene medicale preventive (valori TA crescute, proteinurie, hematurie macroscopică leucociturie ± bacteriurie etc.).

Aceste ultime aspecte relatate de bolnavi reprezintă aproape o treime (29,6%) din motivele de consult medical, în timp ce tulburările funcționale cam un sfert (23%), iar semnele obiective numai 13,4% (38).

b) După stabilirea precisă a motivației consultului se insistă asupra momentului apariției manifestărilor patologice, circumstanțelor de apariție, evoluția pînă în momentul consultului, cu precizarea mijloacelor utilizate pentru influențarea simptomelor și rezultatelor aplicării lor, prezența de simptome similare, afecțiuni nefrologice sau urologice, suferințe vasculare sau sistemice în istoria îndepărtată a pacienților; uneori este necesar să se obțină date privind chiar perioada primei copilării, unele afecțiuni urologice ale acestei etape putînd condiționa, la mare distanță în timp, tulburări funcționale renale (111, 149).

Date particulare. Se consemnează rezultatele controalelor medicale periodice, antecedentele nefrologice personale și familiale, antecedentele urologice, antecedentele vasculare personale și familiale, datele privind condițiile de viață etc.

Un examen atent trebuie să rețină în final:

— antecedentele personale urologice: ritmul și volumul micțiunilor diurne și nocturne, enurezis ± tulburări de micțiuni;

— antecedentele obstetricale: numărul și evoluția sarcinilor; numărul și tipul de avorturi; evoluția greutății corporale, TA și eventual a proteinuriei în cursul sarcinilor; greutatea copilului la naștere; perineorafia;

— antecedentele familiale: nefrologice — proteinurie, hematurie macroscopică (rinichi polichistic, insuficiență renală etc.; vasculare, accidente coronariene, arteriopatie obliterantă la membrele inferioare etc.; generale — diabet, gută, obezitate, surditate;

— condiţiile de mediu ale pacientului: profesiune, călătorii în ţări cu endemie parazitară, consum de nefrotoxine sau/şi medicaţii anterioare; se consemnează în mod special consumul de analgezice (fenacetină), laxative, estroprogestative, simptomimetice, diuretice, antihipertensive etc.;

— tratamentele indicate şi utilizate de pacient pentru afecţiunea pentru care consultă medicul;

— data ultimului examen medical cu rezultate normale; datele consemnate în documentele medicale anterioare carnet de sănătate, bilete de ieşire din spital, rezultate de analize, foi de observaţie. Acestea permit a stabili istoricul şi evoluţia bolii şi, mai ales, evitarea unor repetări inutile în programul de investigaţii.

Examenul fizic, efectuat complet şi sistematic, consemnează în mod deosebit:

a) Date generale sugestive sau corelabile cu o afecţiune de aparat urinar:

— febra — prezentă în bolile inflamatorii acute, în mod special în pielonefritele acute, dar putînd fi prezentă şi în alte circumstanţe (neoplasm renal, afectare renală în cursul unor boli de sistem etc.);

— modificări de comportament (de exemplu starea de agitaţie din timpul colicilor nefretice; alternanţe de agitaţie cu somnolenţă în evoluţia uremiei);

— modificări ale stării de conştienţă — somnolenţă, obnubilare, stări confuzionale (în stadiul ureimic al IR cronice, în „intoxicaţia cu apă“ etc.);

— modificări senzoriale — în special hipoacuzie, asociată nefritei ereditare cronice (sindrom Alport) sau consecinţa unor toxice cu efect concomitent şi asupra rinichiului (antibiotice din grupa oligozaharidelor) (119).

— faciesul — palid, infiltrat, cu fante palpebrale îngustate, piele uscată în insuficienţă renală cronică;

— modificări tegumentare — paloare teroasă („murdară“) în IR cronică; melanodermie pseudoaddisoniană în cursul unor pielonefrite cronice; leziuni de grataj, urmare a pruritului (datorat hiperparatiroidismului secundar din IR cronică sau alte nefropatii cu perturbări ale echilibrului fosfo-calcic); cristale alb strălucitoare pe tegumente, în special pe pleoape (cristale de uree, în stadiul uremic al IR cronice).

— mişcări involuntare — convulsii, fasciculaţii musculare;

— edem — alb, predominant palpebral sau facial, prezent dimineaţa la trezire, sugestiv de suferinţă renală glomerulară;

— halena urinoasă — miros amoniacal al aerului expirat, prezent în stadiul uremic al IR.

EXAMENUL APARATULUI URINAR SUPERIOR (proximal înalt)

Inspecţia se efectuează cu pacientul în poziţie „şezînd“ sau în ortostatism, pentru examinarea regiunilor lombare, şi cu pacientul în decubit dorsal, pentru examinarea hipocondrului drept şi stîng şi a regiunii flancurilor. Se notează prezenţa de cicatrice ale unor intervenţii chirurgicale, bombări datorate unor hernii sau eventraţii sau dezvoltării unor formațiuni retroperitoneale sau din structurile peretelui posterior al abdomenului; eritem unilateral, putînd exprima o celulită sau existența unui proces infecțios perinefretic, situație în care se constată, în mod deosebit, edem inflamator lombar unilateral (satelit unui flegmon perinefretic); echimoza unilaterală cu sau fără bombarea regiunii, în special survenită posttraumatic, sugerează posibilitatea unui hematom perirenal; relief muscular prin contractură, coexistentă cu o colică nefretică sau procese de perinefrită; în aceste condiții, se poate constata limitarea mișcărilor respiratorii de partea afectată, printr-o suferință inflamatorie renală sau perirenală (149, 150).

Palparea sistematică furnizează cele mai multe date. Obiectivele palpării constau în: evidențierea prezenței rinichilor în lojile renale sau în afara lor, înregistrarea caracterelor clinice ale rinichiului palpat (formă, dimensiuni, mobilitate, sensibilitate, consistență, contur); cercetarea punctelor sau zonelor dureroase. Palparea se efectuează pacientul fiind așezat în decubit dorsal cu coapsele ușor flectate pe bazin, precum și în ortostatism. În condiții deosebite, se poate face examinarea și în hemidecubit lateral drept și stîng. Palparea se efectuează, în mod obișnuit, prin metoda bimanuală (mîna posterioară plasată în unghiul costo-vertebral, realizînd un plan pe care exercită presiune mîna anterioară, plasată pe peretele abdominal, exercitînd deprimarea acestuia la fiecare mișcare inspiratorie, deplasînd mîna de jos în sus pe linii paralele cu linia mediană, dinăuntru în afară. În acest mod, se poate palpa polul inferior al rinichiului drept sau/și pune în evidență o formațiune cu „contact lombar" (atinge prin presiunea exercitată anterior mîna aflată posterior), cu care se poate face manevră de „balotare" (presiune succesivă dinspre posterior și dinspre anterior, formațiunea păstrînd contact cu mîna exploratorului).

În unele situații, se poate utiliza palparea monomanuală (policele plasat anterior pe peretele abdominal, sub rebordul costal, celelalte patru degete unite, plasate în unghiul corto-vertebral; se exercită presiune concomitent cu mișcarea de alunecare din zona mediană către exterior, putînd percepe prezența unei formațiuni care alunecă, „scapă" între police și palmă.

În anumite circumstanțe, se poate efectua palpare bimanuală, cu pacientul așezat în hemidecubit lateral (planul trunchiului făcînd cu planul patului un unghi de 45°).

Palparea rinichilor trebuie efectuată întotdeauna și în ortostatism, putîndu-se evidenția astfel mai bine rinichiul mobil, ptozat.

La subiectul sănătos, rinichii nu sînt palpabili; la persoanele slabe și la femei în primele săptămîni după naștere se poate palpa polul inferior al rinichiului drept. Rinichiul ptozat, aflat în afara lojei, poate fi făcut să alunece cu ușurință înapoi în lojă, atît la pacientul aflat în ostostatism, cît și la cel aflat în decubit dorsal.

Palparea poate pune în evidență și un rinichi ectopic, prezent permanent în afara lojii renale și neputînd fi reașezat în lojă prin împingere de către examinator.

Cea mai importantă constatare la palpare o reprezintă descoperirea unei tumori cu contact lombar, căreia este necesar a i se aprecia dimensiunea, suprafața, conturul, sensibilitatea și mobilitatea, raportul cu organele de vecinătate și cu mișcările diafragmului (21).

O tumoare unilaterală cu contact lombar poate fi și un „rinichi mare“ de diferite etiologii, inclusiv rinichiul unic hipertrofiat compensator, sau o tumoare retroperitoneală cu origine în suprarenală, precum și adenopatii, tumori cu origine în capsula rinichiului, țesutul celulo-grăsos perirenal, o hepatomegalie ori splenomegalie importantă, tumori de unghi colic sau de coadă de pancreas. Tumoarea bilaterală cu contact lombar este de obicei expresia unei boli polichistice renale sau a unor hidronefroze, respectiv pionefroze bilaterale și se întîlnește relativ rar; alte tumori benigne și maligne bilaterale renale, suprarenale sau retroperitoneale constituie adevărate rarități (35).

Cercetarea punctelor dureroase reno-ureterale se realizează prin exercitarea unei presiuni moderate în punctele posterioare: costo-vertebral (unghiul dintre coasta a XII-a și coloană) și costo-muscular (pe marginea inferioară a coastei a XII-a, unde aceasta întîlnește marginea internă a pătratului lombar), precum și pe peretele abdominal anterior, în punctul ureteral superior, în punctul ureteral superior (la întretăierea orizontalei ce trece prin ombilic cu marginea externă a dreptului abdominal) și punctul ureteral mijlociu (unirea 1/3 externe cu cele 2/3 interne pe linia ombilicospinoasă); punctul ureteral inferior se cercetează în fundul de sac lateral Douglas prin tușeu vaginal sau rectal (149, 28).

În practica clinică se utilizează, fără semnificație reno-urinară absolută, manevra Giordano (lovirea peretelui posterior în regiunea lombară cu marginea cubitală a mîinii, cu forță medie, prin mișcări succesive de sus în jos). Apariția durerii lombare provocată prin această manevră este considerată un indiciu de afecțiuni cu distensie basinetală, distensie capsulară renală sau inflamatorie perineală. Interpretarea acestei manevre trebuie făcută în contextul clinic, durerea putînd fi prezentă și în afecțiuni musculare, radiculare, vertebrale etc.

Percuția este mult mai puțin importantă comparativ cu palparea. Aceasta, executată anterior, nu permite obținerea de date utile, între rinichi și peretele abdominal interpunîndu-se sonoritatea colonică; efectuată posterior, la bolnavi care prezintă o durere în regiunea lombară, ea poate permite să se afirme existența unei hernii (lombare cu conținut de ansă intestinală, atunci cînd se obține sonoritate în zona deformată).

Auscultația este de utilitate relativ redusă, fiind legată îndeosebi de descoperirea suflurilor vasculare, în special la bolnavii cu hipertensiune arterială. Tehnica de auscultație necesită atît auscultația pacientului aflat în decubit dorsal, plasînd stetoscopul fără a exercita compresiune, de-a lungul rebordului costal sau/și în dreptul punctelor ureterale superioare, cît și auscultația pacientului, în poziție șezînd, cu stetoscopul plasat posterior, de-a lungul coastei a XII-a, lateral de linia scapulară.

Perceperea unui suflu sistolic sau continuu în ariile citate poate sugera o stenoză de arteră renală. Suflul are doar valoarea unui semn de probabilitate, întrucît în abdomen există numeroase axe vasculare care se pot afla la originea sa.

Deși examinarea clinică a aparatului urinar înalt poate să ofere uneori date importante pentru diagnostic (ex. formațiune abdominală bilaterală neregulată, cu contact lombar, semn patognomonic pentru diagnosticul de rinichi polichistic), există și situații, din nefericire frecvente, cînd în prezența unei nefropatii avansate examenul fizic nu pune în evidență nici o anomalie (75).

EXAMENUL APARATULUI URINAR INFERIOR (DISTAL)

Acest examen cuprinde examinarea regiunii hipogastrice, a meatului uretral și a uretrei, examinarea perineului, tușeul vaginal și/sau rectal și examinarea micțiunii.

Inspecția regiunii hipogastrice la subiectul normal, efectuată cu pacientul în decubit dorsal și în ortostatism, nu evidențiază nici o modificare semnificativă. În circumstanțe deosebite, se poate observa o bombare a regiunii hipogastrice, produsă de o vezică urinară destinsă, de un uter mărit de volum, de o formațiune tumorală (vezicală, uterină mezenterică, intestinală, osoasă) sau prezența unor cicatrice postoperatorii (20, 98, 113).

Palparea zonei hipogastrice la subiectul normal nu furnizează elemente semnificative. Se poate constata: dehiscența liniei albe subombilicale și puncte herniare de-a lungul liniei albe subombilicale.

În prezența unei bombări, palparea se execută cu marginea cubitală a mîinii, delimitînd o eventuală formațiune, căreia i se descrie consistența, conturul, sensibilitatea.

Percuția zonei hipogastrice înregistrează, în mod normal, un sunet sonor, datorat prezenței de gaze în tubul digestiv. În condiții patologice, se poate constata matitate hipogastrică cu limită concavă în sus (în condiții de ascită) sau cu limită superioară convexă, realizînd o matitate emisferică, care poate exprima o vezică urinară în distensie (prin retenție de urină), un uter mărit de volum, o tumoare vezicală, uterină, anexială, colică, de rădăcină de mezenter etc.

Existența unei formațiuni hipogastrice globuloase, mate, elastice, cu contur net, sensibilă, la o persoană care urinează cu dificultate sau care nu a urinat de mai multe ore permite a se afirma existența globului vezical. Certitudinea o oferă golirea vezicii fie prin puncție suprapubiană, fie prin cateterism vezical, manevre după care formațiunea dispare (20, 109).

Examinarea meatului uretral poate descoperi la ambele sexe: stenoze ale meatului (postinflamatorii, congenitale,) meat beant (la originea unor scurgeri uretrale permanente), artrezie de meat, polip sau neoplasm în zona meatului etc. La bărbat se poate constata hipospadias (deschiderea orificiului meatic pe fața inferioară a penisului). La femeie, îndeosebi la femeile vîrstnice, se poate constata ectropionul mucoasei uretrale, meatul avînd aspect roșiatic, congestionat, sîngerînd cu ușurință. Uneori, asemenea modificări, precum și ulcerațiile sau stenozele, pot masca procese neoplazice. La femeie, în vecinătatea meatului, se inspectează orificiile canalelor Skene.

Examinarea uretrei se face prin inspecție și palpare, completate prin tușeul rectal la bărbat (pentru uretra posterioară) și cu tușeul vaginal la femeie.

Examenul poate pune în evidență: anomalii congenitale (megalouretră, uretră supranumerară, bifidă, accesorie, epispadias — lipsa peretelui anterior al uretrei, mai frecvent la bărbat, uretrocel sau diverticul uretral) (125) sau dobîndite (indurații, formațiuni nodulare, inflamații), care pot fi cauza unor simptome funcționale sau a unor afecțiuni secundare ale aparatului urinar înalt; evidențierea de scurgeri uretrale spontane intermicționale sau în raport cu micțiunea, cu caracter purulent (uretrite, diverticulite), sanguinolent (uretroragie traumatică, instrumentală, relevatoare de neoplasm uretral), cu aspect de prostatoree (lichid alb lăptos, nevîscos, eliminat la finele micțiunii sau odată cu defecația) sau spermatoree (confirmată la examen microscopic, asociată cu tulburări sexuale, constînd în emisii nemotivate de spermă din vezicule seminale atone sau în cursul unor spermatocistite) (21, 28, 98).

Examenul secreției, la bărbat, se face prelevînd secreția după ce pacientul a fost pus să urineze, pentru a controla prezența unor eventuale filamente; la femeie, prelevarea se face din uretră, dar și de pe mucoasă vulvo-vaginală, regiunea anală și eventual din colul uterin.

Examinarea uretrei se completează prin inspecția și palpația organelor genitale externe.

1. La bărbat se poate eventual descoperi:

A. *La nivelul penisului:*

a) fimozis complet, cu orificiul prepuțial uneori necateterizabil, sau incomplet, care permite sau nu decalotarea glandului, responsabil uneori de enurezis sau infecții cronice locale; acestea din urmă pot genera sau întreține o meatită și, în timp, îngustarea cicatriceală a meatului cu micțiune dificilă (28);

b) edemul glandului, în special în condiții de parafimoză, este de tip inflamator, asociat cu limfangită locală — poate condiționa o disurie severă;

c) nodul dur, unic sau multiplu, de obicei ovalar și nedureros, localizat în interiorul unui penis cu tegumente supraiacente normale, căruia îi provoacă deformații în erecție, caracteristic pentru boala Peyronie (indurația plastică a corpilor cavernoși);

d) uretrocel, formațiune elastică sau remitentă nedureroasă, proeminînd pe partea ventrală a penisului, evacuabilă de conținut prin presiune; poate fi sediul unor procese inflamatorii sau să determine pierdere involuntară de urină, după sfîrșitul unei micțiuni, sub forma de evacuare „picătură cu picătură“;

e) diskeratoze cu aspect lenticular (boala Bowen), precum și alte leziuni inflamatorii (leziuni primare luetice, șancru țuberculos, vezicule herpetice, ulcerații herpetice sau veneriene etc.), leziuni de boala Kapossi etc.;

f) leziuni neoplazice primare ale penisului, localizate cel mai frecvent în șanțul balano-prepuțial (epiteliom spinocelular) sau, mai rar, leziuni metastatice peniene;

g) priapism, sub forma unei erecții persistente și independente de orice nevoie sexuală, cu mărire de volum a penisului, care apare congestionat, cald și dureros în zona corpilor cavernoși; se însoțește constant de disurie și poate provoca chiar retenție completă de urină; apariția sa poate fi determinată de uretrite sau uretro-prostatite acute, calcul inclavat în uretră, leziuni traumatice ale perineului sau micului bazin, circumstanțe trombogene (tromboflebită pelvină profundă, drepanocitoză, leucoze), boli metabolice (gută, diabet), intoxicaţii (oxid de carbon, alcool etilic, cantaridă, yohimbină), boli neurologice (tumori medulare, cerebrale sau neurolues) etc., inclusiv metastazele de la acest nivel (21).

B. *La nivelul organelor intrascrotale:*

a) absenţa testiculului, prin criptorhidie sau ectopie testiculară; la un sfert dintre bolnavi criptorhidia este bilaterală; anorhia, de obicei congenitală, poate apărea uneori prin atrofie testiculară după herniorafie);

b) prezenţa de hidrocel, care constă din acumularea de lichid în seroasa vaginală a testiculului, cu tegumente supraiacente de aspect normal şi conţinut translucid la transiluminare; are semnificaţie de benignitate cînd după evacuarea lichidului, prin puncţionare, testiculul şi epididimul apar normale la palpare, deşi nu trebuie uitat că, uneori, hidrocelul este asociat unui cancer testicular greu de evidenţiat clinic;

c) prezenţa varicocelului, constînd din ectazia plexurilor venoase spermatice, se recunoaşte prin palparea unor vene tortuoase, care se dilată în ortostatism şi îşi reduc turgescenţa în clinostatism; se asociază frecvent cu hipotrofie testiculară şi cu alungirea unui hemiscrot, cu vene superficiale dilatate; localizat pe dreapta poate indica existenţa unei compresiuni pe vena spermatică dreaptă sau pe vena cavă inferioară (tumori retroperitoneale, fibroză retroperitoneală, neoplasm renal drept), în timp ce varicocelul stîng, mult mai frecvent întîlnit în comparaţie cu cel drept, are adeseori o semnificaţie mai puţin severă, apariţia sa fiind favorizată de particularităţile circulaţiei venoase (unghi de 90° la vărsarea venei spermatice stîngi în vena renală stîngă);

d) testicul mare, care poate fi produs de orhite, orhiepididimite acute, tumori testiculare (în majoritate neoplazice); pentru orientare asupra etio-patogeniei, are importanţă aspectul tegumentelor scrotale, posibilitatea evidenţierii epididimului, prezenţa adenopatiei inghinale;

e) elementele cordonului spermatic, care trebuie urmărite prin palpare pînă în canalul inghinal (146).

2. La femeie, se poate eventual descoperi:

a) tumefacţia şi roşaţa mucoasei labiale, exprimînd procese de vulvită generatoare de usturimi la micţiune;

b) prezenţa de secreţii patologice sero-mucoase spumoase, purulente, sanguinolente etc., în raport cu existenţa unor vulvo-vaginite de diferite etiologii;

c) scurgeri de sînge prin orificiul vaginal, care în afara problemelor particulare de etio-patogenie pot să contamineze urina şi să creeze probleme de diagnostic faţă de hematuriile iniţiale;

d) formaţiuni tumorale inflamatorii (bartholinite, skenite) sau neoplazice (clitoridiene, vulvare, vaginale);

e) varice vulvare, apărînd de obicei în cursul unei sarcini sau după o naştere, dar putînd să şi coexiste cu neoplasme ale organelor din micul bazin;

f) prolapsul genital de diferite grade, asociat sau nu cu cistocel sau/şi rectocel, se însoţeşte constant de tulburări de micţiune (polakiurie, micţiune imperioasă, incontinenţa de efort) şi poate condiţiona infecţii urinare ascendente.

Tuşeul rectal, utilizat în examenul clinic al aparatului urinar pentru pacienţii de ambele sexe, se poate efectua izolat sau asociat cu palparea hipogastrică — după golirea prealabilă a vezicii urinare. La bărbat, examinarea se face cu pacientul aflat în poziţie genupectorală. La femeie, examinarea se efectuează în decubit dorsal, cu membrele inferioare flectate (gamba faţă de coapsă şi coapsa faţă de bazin, plantele păstrînd contactul cu suprafaţa orizontală pe care se afla culcată pacienta.

Prin tuşeu rectal se poate evidenţia: a) sensibilitatea dureroarsă în punctele ureterale inferioare, exercitîndu-se o presiune moderată în fundurile de sac laterale; b) distensia vezicii urinare (în zona triunghiului vezical), produsă de o retenţie incompletă de urină; c) la bărbat se pot pune în evidenţă: — modificări ale uretrei posterioare) normal elastică şi indoloră), sub forma calculilor inclavaţi în uretră sau în colul vezical, a nodulilor şi diverticulilor, precum şi a sensibilităţii dureroase produsă de uretrită; — modificări ale prostatei privind dimensiunile, conturul, consistenţa, sensibilitatea, prezenţa sau absenţa şanţului median, omogenitatea celor doi lobi, vîrful prostatei, care pot argumenta diagnosticul de prostatită acută (prostată eventual mărită de volum, sensibilă la atingere, de consistenţă remitentă sau moale), prostatită cronică (prostată de volum variabil, cu şanţ median păstrat, consistenţă fermă, neregulată, puţin sau deloc dureroasă), adenom de prostată (volum mărit, consistenţă elastică, şanţ median în general păstrat, contur net, nedureroasă), cancer de prostată (volum variabil, contur şters, consistenţă neomogenă cu zone dure, şanţ median incomplet sau total dispărut, infiltrarea ţesuturilor din jur) şi, uneori, litiază prostatică; în anumite situaţii, poate fi necesar masajul prostatei în scopul prelevării secreţiei glandei pentru analiză macroscopică (secreţie albicioasă filantă, purulentă, sanguinolentă), examene citologice, bacteriologice (direct pe lamă sau culturi) şi bioenzimatice, utile îndeosebi pentru diagnosticul unor uretrite cronice bacteriene (gonococul şi mai rar alţi germeni) este adesea cantonat în prostată de unde întreţine infecţia cronică a uretrei), micotice sau parazitare; — modificări ale vezicii urinare de tipul tumorilor vezicale, îndeosebi cele ale zonei trigonului sau peretelui vezical posterior, al retenţiei cronice incomplete de urină (degetul explorator palpează vezica urinară destinsă prin reziduul vezical postmicţional) şi mai puţin de tipul retenţiei acute sau cronice complete de urină (în care tuşeul rectal nu poate furniza date certe pentru decelarea unei eventuale cauze vezicale, uretrale sau perineale, întrucît distensia mare a vezicii reduce posibilitatea unei palpări eficiente; — modificări ale veziculelor seminale, în mod normal nepalpabile, devenite accesibile palpării datorită distensiei produse de veziculită (mai ales de etiologie tbc) sau transformării lor tumorale; — modificări ale perineului, care privesc tonusul şi integritatea structurilor perineale, prezenţa unor eventuale fistule, fisuri sau tumori perineale, toate putînd cauza şi o simptomatologie urinară.

Tuşeul vaginal, efectuat după golirea vezicii urinare la pacienta aflată în decubit dorsal (preferabil aşezată pe masă ginecologică), se execută întotdeauna combinat cu palparea hipogastrică şi urmăreşte descoperirea unor modificări referitoare la: a) uretră, în mod normal elastică şi indoloră, putînd prezenta diverticuli, calculi inclavaţi, tumori, sensibilitate dureroasă locală, secreţii patologice exprimate prin presiune (lichid clar asemănător urinii în uretrocel, puroi în uretrite sau diverticuli infectaţi, sînge în tumori etc.), fistule vezico-uretrale; b) vezica urinară, în mod normal nepalpabilă după golire, care poate prezenta tumori (mai ales trigonale), distensie (în retenţia cronică incompletă), diverticuli, cistocel, fistule vezico-vaginale; c) perineu, cu posibile modificări de tonus muscular (hipotonie), prezenţă de dehiscenţă (ruptură de perineu), de prolaps genital sau rectal, de formaţiuni tumorale, fistule, fisuri etc.; d) organele genitale profunde, ale căror anomalii pot explica sau/şi condiţiona unele simptome urinare prin etio-patogenii comune (tbc) sau intercondiţionări patologice (cistopatie endocrină); explorarea fundurilor de sac laterale şi a Douglas-ului pot pune în evidenţă formaţiuni inflamatorii — colecţii de lichid, puroi, sînge —, formaţiuni chistice, tumorale.

Percuţia se utilizează, îndeosebi, pentru evidenţierea unor anomalii ale aparatului urinar distal. În mod normal, prin percuţia abdomenului inferior nu se obţin date referitoare la aceste zone ale aparatului urinar. În anumite condiţii patologice, la pacientul în decubit dorsal, percuţia digito-digitală de intensitate medie, efectuată radiar, de la xifoid, poate pune în evidenţă o zonă de matitate suprapubiană cu limită superioară convexă în sus, exprimînd existenţa unei vezici urinare destinse prin retenţie completă (acută sau cronică) de urină; matităţii îi corespunde, la palpare, o formaţiune elastică, sferică sau ovoidă, net conturată, de obicei dureroasă la presiune, prin care se produce sau se amplifică o senzaţie imperioasă de micţiune (fără ca micţiunea să se poată produce), traducînd existenţa unui glob vezical; golirea vezicii urinare prin cateterizarea uretrei sau puncţie suprapubiană determină dispariţia formaţiunii şi rezolvă practic diferenţierea globului vezical de alte formaţiuni hipogastrice, ce pot prezenta unele caractere clinice asemănătoare (uter gravid, tumori chistice de ovar, de rădăcină de mezenter sau peritoneale, tumori vezicale, colonice, uterine, ovariene, retroperitoneale joase; la persoanele obeze, în mod deosebit la cele cu laparopzoză (şorţ abdominal) globul vezical se evidenţiază cu dificultate.

DUREREA ÎN AFECŢIUNILE RENO-URINARE

Cu excepţia senzaţiei de micţiune omul normal nu înregistrează senzaţii viscerale din partea aparatului urinar. Majoritatea bolilor nefrologice evoluează fără durere (75). În patologia reno-urinară, însă, durerea apare ca simptom frecvent, cu localizări, intensităţi şi evoluţii variate. Sub diversele sale forme, durerea reprezintă aproximativ 14% din motivele de consult medical în cadrul bolilor aparatului urinar (38).

Durerea se poate manifesta cu caracter acut, paroxistic sau cronic, fiind produsă îndeosebi de hiperpresiunea în căile urinare proximale de leziuni ale vezicii urinare, prostatei sau uretrei (20, 97, 36).

La nivelul aparatului urinar înalt, durerea poate lua două aspecte: colica nefretică şi lombalgia. Colica nefretică (renală, ureterală) este o durere paroxistică, instalată brutal, de intensitate mare, uneori chiar violentă, cu sediu lombar unilateral, iradiind spre hipocondrul, flancul şi fosa iliacă de aceeaşi parte şi spre organele genitale externe homolateral (herniscrot, testicul la bărbat, labia mare la femeie), la rădăcina coapsei, uneori şi pe faţa antero-internă a coapsei pînă la genunchi. Durerea poate fi continuă sau intermitentă, cu exacerbări paroxistice, însoțită de stare de agitație, cu bolnav care se zvîrcolește în căutarea unei poziții antalgice. Durerea se însoțește adesea și de alte simptome și semne urinare: polakiurie cu urini reduse cantitativ la fiecare micțiune, tenesme vezicale, hematurie, precum și de manifestări din partea altor organe și sisteme, produs în general prin mecanism reflex: a) tulburări digestive: greață, vărsături, balonare tulburări de tranzit, în special încetinire sau oprire de tranzit prin ileus dinamic (paralitic), tenesme rectale; b) tulburări cardiovasculare, mai inconstante, cu creșterea moderată a valorilor tensiunii arteriale, bradicardie sau tahicardie, uneori extrasistole; c) hiperestezie cutanată lombară, eventual contractură antalgică a musculaturii lombare sau/și abdominale. Prezența contracturii abdominale și coexistența tulburărilor digestive pot crea uneori dificultăți de diagnostic cu abdomenul acut, medical sau chirurgical. Colica nefretică poate dura minute sau ore, după încetare pacientul avînd o senzație de bine, și poate recidiva la intervale variabile; cînd intervalul dintre colici este foarte scurt, durerile devenind practic subintrante, se realizează o veritabilă „stare de rău nefretic“ (20), situație care necesită investigații complementare și o atitudine terapeutică diferențiată. Colica poate evolua cu oligurie, după cedarea durerii producîndu-se poliurie tranzitorie. Mai rar, dar nu excepțional, colica se poate complica cu anurie reflexă (prin suspendarea concomitentă a funcției rinichiului controlateral) deși cauza obișnuită a anuriei la bolnavi cu colică renală rămîne rinichiul unic (cunoscut sau nu anterior).

Durerea din colica nefritică apare prin distensia acută a capsulei rinichiului ca urmare a unei hiperpresiuni bazinetale sau uretero-bazinetale, cel mai frecvent ca o consecință a migrării unui calcul în căile urinare superioare. Aceleași consecințe le poate antrena și migrarea unui cheag (în cursul unei hematurii importante de cauză parenchimatoasă renală), a unui fragment de țesut (în evoluția unor necroze de papile renale sau a unor tumori renale necrozate, a cazeumului (în leziuni tuberculoase parenchimatoase) sau existența unor stenoze ureterale (inflamatorii, metabacilare, în cursul fibrozei retroperitoneale), compresiuni ureterale (ureter retrocav, compresie realizată de artera ovariană, tumori), spasme ureterale prelungite (în cursul unor afecțiuni inflamatorii ale căilor urinare, condiții de hiperexcitabilitate neuro-musculară: tetanie, porfirie acută intermitentă). Examenul pacientului în timpul colicii relevă durere la palparea regiunii lombare, durere la presiune în punctele costo-vertebral, costo-muscular și ureterale. Uneori (rar), se poate palpa un rinichi moderat mărit de volum, dureros, ca urmare a distensiei survenite deasupra unui obstacol mecanic (de obicei, hiperstezia sau/și contractura musculară locală nu permit palparea rinichiului).

Lombalgia — durere surdă, continuă, sau intermitentă, cu sediu de obicei în regiunea lombară, în unghiul costo-vertebral sau în flanc, este atribuită aparatului urinar, cînd este independentă de mișcările trunchiului, ale coloanei vertebrale, nu se ameliorează în repaus și mai ales cînd iradiază descendent și coexistă cu alte simptome sau semne din partea aparatului urinar. Manifestările digestive asociate, mai rare decît în cazul colicii, pot produce dificultăți de diferențiere cu afecțiunile biliare pancreatice sau colonice.

Această varietate de durere se instalează, de obicei, progresiv, este percepută adesea ca o jenă, o greutate în regiunea lombară și poate însoți multe boli renale. Durerea coincide cu descoperirea la examenul fizic fie a unui rinichi mobil (ptozat), fie a unui rinichi mărit de volum, sensibil la palpare (hidronefroză), pionefroză, tumoare renală, rar — rinichi polichistic unilateral). Lombalgia este frecvent bilaterală, traducînd boli inflamatorii acute ale rinichiului (glomerulonefrită, pielonefrită), hidronefroză bilaterală (stază produsă de o fibroză retroperitoneală, „pelvis înghețat“, postiradiere, în special pentru neoplasme uterine, ovariene, mai rar litiază renală bilaterală), rinichi polichistic. Lombalgia trebuie diferențiată de dureri cu sediu asemănător provocate de suferințe vertrebrale radiculare, musculare (discopatie, lumbago, spondilită, anchilopoetică etc.) (19, 149).

Două situații particulare trebuie menționate în cadrul lombalgiilor acute sau cronice atribuabile bolilor aparatului urinar: 1) durerea lombară uni- și , în special, bilaterală per micțională, care se instalează acut, odată cu micțiunea, iradiind de la vezică spre regiunile lombare (în unghiul costo-vertebral), evocatoare de reflux vezico-ureteral; mai rar, în condiții de reflux vezico-ureteral, durerea lombară este prezentă în afara micțiunilor și se poate calma odată cu micțiunea. 2) renalgia (130, 75) — durere, adesea acută, produsă prin distensia brutală a capsulei datorită unui edem intrarenal (infarct renal, rejet de transplant, unele nefropatii acute tubulo-interstițiale cu oligo-anurie) sau a unei colecții subcapsulare (hematom perirenal, flegmon sau abces perinefretic).

Afecțiunile aparatului urinar distal evoluează frecvent cu durere. Deși se pot prezenta și sub formă acută, durerile au de obicei caracter cronic, neparoxistic și se asociază aproape constant cu tulburări de micțiune. Durerile pot fi de origine vezicală, perineală, uretrală. Durerile de origine vezicală se manifestă ca cistalgii și tenesme vezicale. Cistalgia se prezintă ca o durere retropubiană și hipogastrică de obicei surdă, uneori intensă cu iradieri pe uretră, către meat, asociată cu senzația de arsură sau usturime la micțiune și cu grade variabile de polakiurie. Apare secundar unor boli renale (îndeosebi pielonefrita și tuberculoza renală), în cistite, tumori vezicale, litiază vezicală, cistopatie endocrină „cu urini clare“, endometrioză vezicală. Este condiționată de reducerea capacității rezervorului vezical, al cărui perete devine nedistensibil din cauza hipertoniei detrusorului sau a leziunilor infiltrative sau cicatriceale care interesează atît mucoasa, cît și celelalte straturi parietale (130). De obicei, cistalgia este prezentă atît ziua cît și noaptea, fiind mai intensă, în cursul zilei. Tenesmele vezicale sînt dureri intense, uneori violente, colicative, cu sediu hipogastric și iradiere către perineu și uretră, asociate disuriilor severe și mai ales retenției acute de urină și cistitele acute. Durerea perineală, de obicei localizată la nivelul rafeului anobulbar, cu iradiere spre fața internă a coapselor, este asociată constant tulburărilor de micțiune atunci cînd este consecința unor leziuni ale structurilor aparatului urinar. La bărbat, durerea perineală este provocată, cel mai frecvent, de suferințele prostatei (prostatite, adenom periuretral, cancer de prostată); survenită în momentul ejaculării, durerea traduce de obicei veru-montanita, putîndu-se asocia și cu hemospermie. În aceste condiții, examenul fizic la bărbat trebuie să asocieze palparea hipogastrică cu tușeul perineo-rectal. La femei, durerile perineale pot fi provocate de un diverticul uretral; cel mai adesea sînt consecința unor afecțiuni genitale (fibrom uterin istmic, tumori anexiale, malpoziții uterine etc.). Durerile uretrale pot fi produse de la distanță (de obicei iradieri ale unor dureri lombare sau vezicale) sau pot avea cauze locale apărînd în uretritele acute (gonococice, virale, micotice) și mai rar în cele cronice (20, 89).

EXAMENUL MICȚIUNII ȘI AL URINII

Examinarea micțiunii oferă date importante atît pentru nefrologie, cît și pentru urologie.

Pînă la vîrsta de aproximativ 2 ani, micțiunea este un act pur reflex, prin mecanism spinal, desfășurîndu-se involuntar, cu o frecvență de 3—6 micțiuni/zi, în primele zile de viață, cînd există o oligurie „fiziologică" a nou-născutului, determinată de o modernă stare de deshidratare caracteristică acestei perioade. În perioada de sugar, frecvența micțiunilor variază între 8—18/zi, în raport cu capacitatea redusă a vezicii urinare. După vîrsta de 2 ani, micțiunea devine un act conștient, controlat, voluntar, mecanismului reflex spinal adăugîndu-i-se participarea centrilor nervoși din trunchiul cerebral și scoarță. Așa cum se prezintă la adult, micțiunea normală, bazată pe integritatea anatomică și funcțională a tuturor structurilor care participă la realizarea ei, se caracterizează prin declanșarea ușoară și rapidă (imediată raportat la senzația de a urina), durată mică sub 30 sec., debit mediu de 10—20 ml/sec, producîndu-se indolor, cu un jet puternic regulat și controlabil și putînd fi întreruptă voluntar. Ea se termină brusc, după evacuarea în medie a 150—300 ml urină, corespunzînd golirii cvasi-complete a vezicii, odată cu dispariția senzației de a urina. Un adult sănătos are 3—6 micțiuni în 24 de ore, una putîndu-se produce în timpul nopții, către dimineață.

Principalele tulburări de micțiune apar fie ca o consecință a dificultății greutății în producerea micțiunii — disurie, fie datorită modificării frecvenței micțiunilor, bolnavul urinînd prea rar (situație în general rar întîlnită în patologie) sau prea des — polakiurie, fie ca urmare a incapacității de golire normală a vezicii, sub forma de retenție (incompletă sau completă) de urină, sau a absenței controlului voluntar al micțiunii — incontinența urinară.

Dișuria include ansamblul dificultăților de micțiune. Se poate exprima prin întîrzierea începutului micțiunii, deși bolnavul resimte o nevoie imperioasă de a urina, uneori însoțită de durere, realizînd astfel dișuria inițială. Alteori, micțiunea se termină printr-o evacuare lentă, picătură cu picătură, însoțită de necesitatea pacientului de a-și forța golirea vezicii folosind presa abdominală sau prin presiune exercitată pe mușchii abdominali — dișuria terminală. În asemenea situație, bărbații preferă adesea să urineze în poziție șezîndă. În condițiile în care dificultatea este resimțită pe toată durata micțiunii, care se prelungește și se asociază cu modificări ale jetului urinar, dișuria este totală (89, 20).

Dişuria este întîlnită în:

— afecţiuni congenitale şi dobîndite ale ureterului: stenoze, stricturi, diverticuli, formaţiuni valvulare, inflamaţii, tumori, răniri;

— afecţiuni ale vezicii urinare cu cauze variate:
  — organice (cistite acute şi cronice, tumori, diverticuli, calculi);
  — endocrine (deficit sau exces de estrogeni, disreglări gestageni-estrogeni);
  — neurogene (tumori, inflamaţii medulare);
  — psihovegetative (vagotonie, menopauze, nevroză organică);

— afecţiuni ale prostatei (congestie, prostatoveziculite acute şi cronice, adenom, carcinom);

— obstacole pe căile urinare inferioare (stenoze congenitale, stricturi, corpi străini, calculi, polipi, tumori maligne);

— compresiuni vezico-uretrale (tumori pelviene, fibroame uterine, anexite, pelviperitonite, prolaps genital).

Un aspect particular îl reprezintă dişuria din evoluţia disectaziei colului vezical, care evoluează fazic, iniţial ca tulburare pur funcţională, fără răsunet asupra rezervorului vezical sau ureterelor terminale, pentru ca, în timp, acest „sindrom dişuric compensat“ (20, 98) să ducă la modificări anatomice ale peretelui vezical (îngroşare, hipertrofie musculară apariaţia de diverticuli), realizînd „vezica de luptă“, cu răsunet asupra ureterelor prin reflux vezico-ureteral, exprimat prin durere lombară progresivă în timpul micţiunii, cu marcată intensificare terminală.

Dificultăţi de diagnostic şi manifestări clinice particulare pot fi prezente şi în dişuriile de origine neurologică, consecinţă a unor leziuni traumatice, degenerative sau inflamatorii ale structurilor nervoase centrale sau periferice cu localizare medulo-radiculară (tabes, poliomielită, poliradiculonevrite, leuconevraxită, hernie de disc, leziuni postrahianestezice etc.), nervoase periferice (mai ales ale nervilor pelvini după intervenţii chirurgicale largi) sau/şi leziuni supramedulare (pseudobulbarism, tumori de ventricul IV, sindroame meningeale, leziuni vasculare în teritoriul arterei cerebrale anterioare etc. Dişuria „neurologică“ poate fi manifestarea clinică a unei vezici urinare atone (paralitice, insensibile), cu col vezical care nu se deschide, instalîndu-se apoi retenţia de urină a unei vezici „autonome“ (lipsită de inervaţie extrinsecă) sau a unei vezici „automate“ („vezica spinală“), consecinţă a unei secţiuni medulare situată deasupra centrului medular al micţiunii (89, 113).

O dişurie pe vezică neurologică poate apărea şi în evoluţia unor malformaţii vertebro-medulare (îndeosebi spina-bifida sacro-lombară).

Polakiuria, simptom frecvent în numeroase afecţiuni nefrologice, urologice sau extraurinare, constă în micţiuni anormal de frecvente (peste 6—7 în 24 de ore). Se produce prin două mecanisme majore: a) polakiuria secundară poliuriei; b) polakiuria secundară reducerii capacităţii vezicii urinare.

Capacitatea fiziologică a vezicii urinare este în medie de 251 ml, volum de umplere la care presiunea exercitată pe peretele vezical declanşează reflexul de micţiune. La diureze care depăşesc 2 000 ml/24 de ore numărul micţiunilor va creşte, eliminîndu-se cantitatea normală de urină la fiecare micţiune, fără dificultate şi cu golirea completă a vezicii. În acest caz, se produce o polakiurie „prin poliurie" (polakiurie „falsă").

În anumite circumstanţe, însă, reflexul de micţiune se declanşează în condiţii de umplere vezicală mai redusă (chiar numai cîţiva ml de urină), traducînd micşorarea capacităţii funcţionale vezicale. Aceasta se poate realiza fie prin reducerea anatomică a dimensiunilor vezicii (tumori endovezicale, vezică mică cicatriceală, îndeosebi metabacilară etc.), fie prin imposibilitatea distensiei normale, vezica fiind comprimată din exterior (uter gravid, tumori pelviene, ascită, adenom de prostată etc.), fie prin hiperexcitabilitatea receptorilor din peretele vezical (mecanică: litiază vezicală, corpi străini, cheaguri; inflamatorie — cistite, cervico-trigonite, dilataţii recente pentru stricturi uretrale). Polakiuria poate coexista cu golirea completă sau incompletă a vezicii, avînd, în acest ultim caz, semnificaţia de prezenţă a reziduului vezical. În toate situaţiile menţionate, polakiuria se produce cu volum redus de urină la fiecare micţiune.

Polakiuria poate fi diurnă şi nocturnă sau exclusiv diurnă ori nocturnă. Între polakiuriile exclusiv diurne trebuie menţionată polakiuria cu urini limpezi, întîlnită la femei, cu semnificaţie de cistopatie endocrină, survenind pe un fond psihic particular şi care poate evolua către cistită interstiţială. Există de asemenea polakiurii cu caracter aproape exclusiv nocturn, în special după miezul nopţii, avînd semnificaţia existenţei unor obstacole subvezicale pe căile urinare, în special în afecţiuni prostatice. Uneori polakiuria nocturnă apare la interval scurt după culcare, atribuindu-i-se semnificaţia de litiază renală (mai ales bazinetală). Disuria poate fi temporară („bîlbîială" urinară), sugerează posibilitatea unei închideri temporare a orificiului distal al vezicii prin ureterocele, calculi sau tumori.

Variaţii ale intensităţii jetului urinar se întîlnesc în congestii recidivante ale prostatei; tipic este în aceste cazuri faptul că jetul urinar apare dimineaţa sau după o poziţie şezîndă mai îndelungată, mai întîrziat şi mai subţiat şi se normalizează în cursul zilei sau după mişcări. O reducere continuă, constantă şi progresivă a calibrului jetului urinar sugerează diverse afecţiuni ca: scleroza colului vezical, prostatita sclerozantă, hiperplazie sau carcinom de prostată, stenoze uretrale sau de meat urinar, stricturi sau tumori, fimoze obstruante, tumori peniene.

Micţiunea rară, mai rar întîlnită, se traduce prin mai puţin de 3 evacuări în 24 de ore. Fără alte modificări, exceptînd frecvenţa rară, ea exprimă existenţa unei oligurii. În asemenea situaţie, vezica este golită complet odată cu fiecare micţiune.

În rare circumstanţe, micţiunea rară se produce fără dificultate, dar cu evacuarea unui volum de urină care depăşeşte 400 ml cu golirea completă a vezicii la sfîrşitul fiecărei micţiuni, în care caz sugerează existenţa unei megavezici. Diverticuli vezicali voluminoşi, care comunică relativ larg cu vezica, pot condiţiona de asemenea micţiuni rare, cu volum urinar crescut la fiecare micţiune şi cu grade variate de disurie. Cea mai frecventă este situaţia în care micţiunile sînt rare, cu volum redus la fiecare micţiune, fie cu golire completă a vezicii la fiecare micţiune, în stări de oligo-anurie, fie cu golire incompletă a vezicii la finele micţiunii — în perioada de evoluţie progresivă a unei retenţii cronice incomplete de urină. În acest caz, la sfîrşitul micţiunii, palparea bimanuală (hipogastrică, asociată cu tuşeul rectal) permite constatarea unei vezici urinare în distensie. Cateterismul uretral (de altfel neindicat) sau puncţia subprapubiană pot confirma prezenţa reziduului vezical.

Retenţia de urină, constînd în imposibilitatea de a urina, se manifestă clinic sub două aspecte: retenţia acută, de obicei completă şi retenţia cronică, de obicei incompletă.

Retenţia completă de urină se instalează relativ rapid, pacientul resimţind o nevoie imperioasă de a urina pe care nu şi-o poate satisface, însoţită de dureri abdominale spontane, intensificate la palparea abdomenului, care provoacă contracţii vezicale dureroase, anxietate, agitaţie. La examenul clinic se pune în evidenţă globul vezical (cu dificultate la persoanele obeze), ale cărui dimensiuni variabile pot fi uneori foarte mari, fundul vezicii urinare destinse atingînd sau depăşind ombilicul. Puncţia suprapubiană (manevră de utilizare preferenţială în asemenea situaţii) sau sondajul vezical permit golirea vezicii.

Retenţia cronică incompletă de urină se instalează treptat, succedînd aproape constant unei perioade de disurie sau/şi polakiurie, în care micţiunile nu mai realizează golirea completă a vezicii şi duc la constituirea reziduului vezical. Acesta creşte progresiv, pînă cînd volumul său atinge capacitatea maximă de distensie vezicală; din acest moment, se produce deschiderea mecanică a sfincterului vezical cu scurgerea urinii prin preaplin, realizînd falsa incontinenţă sau micţiunea prin supraumplere sau micţiunea „prin regurgitaţie".

În practica urologică, se deosebeşte retenţia cronică incompletă cu urini clare şi cea cu urini tulburi, pentru a utiliza acest caracter al urinii în indicaţiile de terapie şi interpretare a simptomatologiei. Retenţia cronică incompletă se asociază întotdeauna cu un răsunet funcţional asupra aparatului urinar înalt.

Retenţia de urină este provocată, în general de obstacole la nivelul uretrei (stricturi, tumori, calcul inclavat), afecţiuni prostatice (prostatite, adenom, cancer), disectazie de col vezical şi sindroame disectaziante, afecţiuni inflamatorii, boli neurologice, afecţiuni vertebrale, traumatisme vertebrale şi de bazin etc.

Incontinenţa de urină reprezintă eliminarea necontrolată, involuntară, a urinii. Ea este simptomul principal al unei tulburări a funcţiei de rezervor sau de evacuare a vezicii. În incontinenţa urinară „adevărată" urina se elimină pe măsură ce pătrunde în vezică. Incontinenţa urinară poate fi congenitală sau cîştigată. Prima este cel mai frecvent consecinţa unor leziuni medulare (meningo-mielocel) sau/şi vertebrale (spino-bifida) (108), provocatoare de incontinenţă adevărată, dar poate fi şi urmarea unor anomalii vezicale (extrofia vezicii), uretrale (epispadias) (108, 143) sau de deschidere ectopică a uretrei (mai ales la sexul feminin), îndeosebi în perineu. Incontinenţa dobîndită apare cel mai frecvent în afectări medulare prin boli neurologice sau traumatisme vertebrale (4, 28, 113). Se poate instala însă şi prin comunicaţii anormale ale uretrei sau vezicii cu vaginul sau cu rectul prin fistule (posttraumatice, inflamatorii, tumorale, postoperatorii). La bărbat, incontinenţa adevărată survine după unele intervenţii chirurgicale pe colul vezical (pentru tumori prostatice, ale veziculelor seminale etc.).

Un calcul inclavat în colul vezical, pe care-l menține deschis, poate cauza o incontinență „falsă“, nefiind vorba de o reală insuficiență sfincteriană.

Incontinența urinară dobîndită este mult mai frecventă la femei. Este necesară în aceste cazuri cunoașterea exactă a datelor privind antecedentele chirurgicale, obstetricale și ginecologice, neurologice, îndeosebi extracțiile instrumentale (forceps), nou-născuți de dimensiuni mari, efectuarea unui examen corect și atent genital și perineal pentru a pune în evidență eventual un cistocel, rectocel, eritrocel, modificări de tonus perineal, rupturi de perineu, prolaps genital etc.

Incontinența urinară poate fi totală, diurnă și nocturnă sugestivă de boli neurologice. Se poate manifesta intermitent, fiind exclusiv sau predominant diurnă. În această categorie trebuie menționată incontinența urinară de efort, mai frecventă la femei, provocată de scăderea tonusului uretrei, de o insuficiență sfincteriană sau perineală, pierderea urinii apărînd la efort de tuse, la mers, sau numai în simplu ortostatism; la examenul clinic se constată meatul uretral beant, prin care urina se scurge la cel mai mic efort.

Din grupul incontinențelor intermitente face parte și enurezisul, care reprezintă emisia involuntară de urină în timpul somnului de noapte. Ea are caracter fiziologic în primii trei ani de viață, reprezentînd „urinatul în pat“ prin reflex pur medular, cu condiții anatomice normale și cu desfășurarea corectă a actului micțiunii. Întîrzierea dezvoltării controlului voluntar al micțiunii (după a 30-a lună de viață) sau pierderea temporară a acestui control în cursul nopții provoacă enurezisul „patologic“, care poate fi primitiv (întîrzierea instalării mecanismului de control voluntar al micțiunii) sau secundar (pierderea mecanismului de control). Deși se incriminează de obicei factori psihologici, nu trebuie pierdută din vedere posibilitatea ca enurezisul să exprime o stare de boală (diabet zaharat, infecție cronică a căilor urinare, anomalie congenitală de aparat urinar comițialitate etc.) (143, 122).

Pe lîngă aceste modificări majore de micțiune, pot să apară și alte anomalii ale actului micțional, unele sugestive pentru diagnosticul unei anumite stări patologice.

Micțiunea imperioasă, constînd din scurtarea extremă, pînă la anularea timpului dintre perceperea nevoii de a urina și începutul micțiunii, pacientul nemaiputîndu-și amîna micțiunea în mod voluntar, este prezentă în cistite, litiază vezicală, cistopatie endocrină („cistita cu urini clare“).

Micțiunea întreruptă, oprirea bruscă, involuntară a eliminării de urină, este provocată de obicei prin angajarea unui obstacol (de obicei calcul) pe uretră.

Micțiunea în doi timpi constă din reapariția senzației de micțiune, cu eliminarea unui volum variabil de urină imediat după sfîrșitul unei micțiuni desfășurate aparent complet, în care s-a eliminat în general un volum subnormal de urină. Ea poate apare în boli ale colului vezical, în prezența unui reflux vezico-ureteral sau a diverticulilor vezicali relativ voluminoși care nu comunică larg cu cavitatea vezicii (145).

Examenul jetului urinar înregistrează forma, continuitatea, traiectoria și forța jetului. În mod normal, acesta este cilindric, continuu, cu o traiectorie ușor curbă cu convexitatea în sus, proiectat cu forță, mai rapid la începutul micțiunii, încetinindu-se spre sfîrșitul acesteia, care se realizează brusc. Forma jetului poate fi modificată: jet turtit de la emisie, jet dedublat, jet „în stropitoare", jet spiralat. Traiectoria poate fi anormală: jetul căzînd vertical (pe vîrful încălțămintei), în condiții de obstacol la nivelul colului vezical sau uretrei posterioare (la bărbat). Scurgerea urinii picătură cu picătură, fără a se realiza un jet continuu, exprimă fie insuficiența detrusorului (în special de cauză neurogenă), fie o falsă incontinență (ișurie paradoxală, prin deschiderea forțată a sfincterului vezical în retenția cronică de urină cu vezică hiperdestinsă), fie un sindrom disectazic (disectazia de col primitivă — boală, sau secundară). Un jet spiralat, fără presiune, dedublat, sau „în stropitoare", apare în cazul unor stricturi ale uretrei sau ale meatului, de natură congenitală postinflamatorie sau posttraumatică. Jetul urinar întrerupt, care se reia cînd pacientul își modifică poziția, sugerează o litiază sau o tumoare vezicală pediculată, care astupă intermitent orificiul superior al uretrei. Jetul urinar care se întrerupe brusc și complet sau care după întrerupere se reia sub formă de „picătură cu picătură" poate sugera inclavarea în col sau în uretră a unui calcul angajat (din vezică) în cursul micțiunii (uneori calculul poate fi palpat pe traiectul uretrei). Cele mai frecvente cauze ale modificărilor jetului urinar sînt suferințele prostatei (adenomul și cancerul) și stricturile uretrei.

Un semn întîlnit rareori la examenul micțiunii este pneumaturia (eliminare de gaze pe cale uretrală) în timpul micțiunii (120). Aceasta poate să apară la unii diabetici, prin fermentația glucozei în urina stagnantă în vezică; urina este alcalină și glicozuria adesea absentă, bulele de gaz fiind un amestec de CO_2, H_2, azot, metan, acid lactic și alcool etilic (20, 120). Extrem de rar, pneumaturia este consecința exclusivă a fermentației produse de infecții urinare bacteriene sau micotice (97). Pneumaturia apare cel mai frecvent în condițiile unor comunicări fistuloase între tubul digestiv (colon și, mai rar, intestin subțire) și vezică, constituie în evoluția rectocolitei ulcero-hemoragice, bolii Crohn, tuberculozei peritoneo-intestinale și îndeosebi în carcinomatoze intestinale, neoplasme recto-sigmoidiene (în aceste ultime situații pneumaturia se poate asocia cu fecalurie); flegmonul gazos perineal poate de asemenea fistuliza uneori în vezică, producînd pneumaturie.

Examenul urinii la emisie constituie o parte obligatorie a examenului clinic al aparatului urinar. Se consemnează volumul, transparența, culoarea, luciul, mirosul, densitatea și reacția (pH) urinii. Pentru examinare, urina se colectează într-un vas de sticlă incoloră, perfect curat (spălat cu apă caldă și uscat), de capacitate corespunzătoare (300 ml minim).

În mod normal, prin micțiune voluntară se elimină 150—300 ml urină. Pentru interpretarea corectă a volumului trebuie ținut seama de intervalul de timp scurs de la micțiunea precedentă. Eliminarea printr-o micțiune a unui volum mai mare de 300—350 ml semnifică o capacitate vezicală mărită (megavezică, diverticuli vezicali) sau vezică „neurologică"; persoanele care-și inhibă voluntar micțiunea, pot dezvolta în timp o distensie a vezicii pînă la limitele maxime ale toleranței fiziologice. Un volum mai mic de 150 ml urină la o micțiune produsă după cel puțin 3 ore de la o golire completă a vezicii semnifică reducerea funcțională (procese inflamatorii, litiaze) sau anatomică a capacității vezicale (tumori endovezicale, „vezica mică“ cicatriceală, compresiuni extrinseci prin uter mărit de volum, ascită etc.

Urina normală este în momentul emisiei limpede și transparentă. În caz de urină tulbure are importanță dacă pierderea transparenței se înregistrează încă de la emisie sau survine după un oarecare interval. La temperaturi joase, urina normală se tulbură, apărînd un depozit format din săruri precipitate (carbonați, fosfați, urați, oxalați) care se redizolvă prin încălzire. În aceleași condiții se poate realiza *nubeculum urinae* — nor fin, tulbure, format din celule epiteliale de descuamare ale căilor urinare joase (și ale vaginului la femeie). Păstrată timp variabil fără conservant, urina normală se tulbură sub influența acțiunii germenilor, îndeosebi prin transformarea ureei în carbonat de amoniu de către *Micrococcus uraee*. Toate aceste modificări nu au semnificație patologică.

Cînd urina este tulbure de la emisie, reducerea transparenței poate fi consecința unui exces de săruri, de celule (epiteliale, hematii, leucocite intacte sau degradate în globule în puroi), sau a prezenței de microorganisme. Identificarea cauzelor care au determinat urina tulbure se poate realiza prin probe simple: 1) încălzirea — determină limpezirea urinii cînd aspectul tulbure e datorat prezenței uraților; 2) adaosul cîtorva picături de acid acetic produce limpezirea unei urini tulburi datorate prezenței de fosfați; 3) acidul clorhidric produce limpezirea urinii tulburi datorate prezenței oxalatului de calciu. Urina tulbure prin prezența de puroi și germeni nu se limpezește prin acidifiere; aspectul tulbure se accentuează la încălzire; la adaosul de mici cantități de soluție NaOH 10%, în prezența puroiului, apare un gel translucid.

Culoarea urinii normale este galben-deschisă pînă la galben-portocaliu datorită pigmenților urinari: urocromrel, care este galben și uroeritrina și urorozeina de culoare roșie. Urina de dimineață este, în general, mai intens colorată. Modificările culorii urinii se pot datora modificărilor cantitative ale pigmenților urinari normali sau eliminării prin urină a altor substanțe colorate. Creșterea concentrației pigmenților normali apare în condiții de ingestie redusă de lichide, pierderi lichidiene excesive pe căi extrarenale (transpirații, vărsături, diaree, polipnee, boli febrile etc.). În aceste situații, urina este hipercromă, portocalie, roșiatică. Urina hipercromă roșiatică apare în hemoglobinurie sau mioglobinurie. Prezența sîngelui în urină, hematurie, poate determina colorația roșie-verzuie sau brun-verzuie, prin transformarea hemoglobinei în hematină și metHb. Acidul uric și urații în exces produc o urină tulbure roșie-cărămizie care sedimentează un depozit de aceeași culoare și se limpezește prin încălzire. Eliminarea de bilirubină (directă) sau/și biliverdină prin urină, în cursul icterelor hepatocelulare sau colestatice, determină o colorație cafeniu-verzuie (colurie). Urina cafenie-brună poate fi produsă prin eliminarea de melamină în evoluția melanosarcoamelor. Urina brună-neagră apare în alcaptonurie (anomalie a metabolismului acidului homogentizinic). Dintre urinile hipercrome, este necesar să se sublinieze urina care capătă prin păstrare (oxidare) o culoare roșie „ca vișina putredă“, datorită prezenței de uro- sau/și coproporfirine; deși urina poate fi hipercolorată de la emisie, cel mai frecvent colorația vișinie apare după un interval în care urina stă în contact cu aerul și lumina solară. Modificări de culoare pot surveni și prin eliminarea de pigmenți exogeni. Administrarea de substanțe cu nucleu pirazolonic (piran), furazolidon, nitrofurantoin determină colorație roșie-cireșie, santonina colorație portocalie etc. (149). După administrare de albastru de metilen urina devine albastră-verzuie. Hipercromie cu nuanțe de la brun la negru se poate produce după administrarea de fenoli și polifenoli (rezorcină, pirogalol, timol, fenilhidrazină etc.).

Culoarea urinii poate fi mai deschisă decît normal. Urina decolorată poate fi consecința diluării pigmenților naturali în condițiile unor eliminări excesive de apă (ingestie exagerată de lichide, diabet insipid, diabet insipid nefrogen, faza poliurică a insuficienței renale, nefropatii tubulare cu pierdere de apă). În insuficiența renală cronică urina este decolorată, palidă, din cauza imposibilității transformării urocromogenului în urocrom.

Precizarea cauzelor provocatoare ale anomaliilor de culoare a urinii necesită o anamneză minuțioasă, examen clinic complet și examene urinare complementare biochimice, citologice, funcționale renale.

Urina normală, colectată în vas curat, are o suprafață lucioasă. Urina apare mată cînd conține puroi, mucus și germeni, luînd aspect de „zeamă de varză" în unele infecții urinare acute sau cronice. Este considerată caracteristică pierderea luciului în tuberculoza renală și în insuficiența renală cronică (stadiul uremic). Un luciu exagerat apare în prezența lipiduriei, putînd fi identificate chiar picături strălucitoare de grăsime pe suprafața urinii colectate, precum și în condiții de chilurie (contaminarea urinii cu limfă), cînd urina are un aspect lactescent.

Mirosul normal al urinii la emisie este fad, provocat de un compus cu miros asemănător celui al migdalelor amare, urinodul (Hartman și Dehen). Mirosul amoniacal la emisie este indicator de infecție urinară. Excesul de corpi cetonici eliminați în cursul diabetului zaharat decompensat, în inaniție, în cursul vărsăturilor incoercibile „acetonemice" ale copilului mic, femeii gravide, determină un miros de acetonă caracteristic. Mirosul fetid semnifică infecții urinare grave, îndeosebi pielonefrite colibacilare. După ingestie de hrean, usturoi, sparanghel, urina capătă un miros neplăcut, datorat eliminării de mercaptani. Medicamentele cu conținut de terebentină conferă urinii miros de violete (45, 65).

Densitatea urinară. Măsurarea acestei constante fizice a urinii poate furniza date orientative asupra capacității funcționale a rinichiului sau/și asupra anumitor diagnostice de boală. Este un indicator indirect și aproximativ al osmolarității urinii. În clinică, determinarea se efectuează cu urodensimetru calibrat, astfel încît să indice o densitate (D) de 1 000 pentru apa la o temperatură de 16°C. Determinarea densității se efectuează în urina de dimineață și în mai multe eșantioane prelevate în momente diferite ale zilei. Cifra citită la determinarea cu urodensimetrul trebuie corectată în raport cu temperatura (1 unitate pentru fiecare 3°C) și interpretată în raport cu elementele patologice care modifică densitatea (2,5 g glucoză/l modifică densitatea cu + 1 unitate, 4 g proteine/l cresc densitatea cu 1 unitate).

În condiții fiziologice, densitatea urinară variază între 1 005 și 1 030, în funcție de tipul de alimentație, volumul lichidelor ingerate și nivelul diurezei, fiind mai constantă noaptea și avînd valori diferite de la un eșantion de urină la altul pe parcursul zilei.

O densitate spontană de 1 020—1 025 (în absența glicozuriei sau proteinuriei) este un indicator de rinichi suficient funcțional, densitatea urinii variind invers proporțional cu diureza. În situațiille în care densitatea spontană are valori sub 1 020, se va determina densitatea în urina din 24 de ore și dacă valorile rămîn scăzute, pentru aprecierea capacității funcționale sau/și a cantității de parenchim renal funcțional devin necesare determinări în condiții de restricție hidrică (probă de concentrație) sau/și de încărcarea cu apă (probă de diluție). În general, în condiții patologice, densitatea urinară variază invers proporțional cu diureza, iar densitatea maximă atinsă în condiții de aport lichidian, alimentație și pierderi lichidiene extrarenale normale variază direct proporțional cu masa de parenchim renal funcțional (face excepție de la această regulă diabetul zaharat, în care există poliurie cu densitate urinară crescută).

În patologie, determinarea densității urinare spontane permite, de regulă, diferențierea unei glomerulonefrite difuze acute (D normală) de una cronică (D scăzută) și poate facilita diagnosticul altor nefropatii sau exclude afectarea renală în condiții de hiperazotemie.

Reacția urinii (pH). Determinarea pH-ului urinar în urina de dimineață, precum și în toate eșantioanele de urină diurnă și nocturnă este o explorare simplă. Principiul determinării este virarea culorii unor indicatori la valori variabile ale pH. Metoda utilizează benzi de hîrtie îmbibate cu un amestec de 2 indicatori care virează imediat; benzile se află în „caiete“ sau „flacoane“, pe care se află o scală de culori, cu limite de pH 5—9. Determinarea se face pe urina proaspăt emisă. În prezența proteinuriei apar erori cauzate de tamponarea acidității de către proteine. Normal, pH-ul urinar variază între 4,6—7,8 (147,75), fiind dependent de dietă (alimentația carnată determină pH acid 5,2—5,3, iar cea exclusiv vegetariană pH alcalin, 7—7,5; pH-ul alcalin apare și după consum de ape bicarbonatate sau bicarbonat de sodiu; o alimentație mixtă determină o urină cu un pH de 5,8—6) și de momentul zilei. În condiții patologice, urina poate deveni alcalină (vărsături abundente, rezorbția edemelor, infecții urinare cu anumite tipuri de germeni etc.) sau hiperacidă (acido-cetoza diabetică, prin eliminare de acid acetil acetic, beta-hidroxibutiric).

În geneza calculilor, pH-ul urinar joacă un rol important, deoarece solubilitatea diferitelor săruri este dependentă de el: la pH acid fosfații sînt solubili, pe cînd acidul uric și cistina aproape deloc și cristalizează. În continuare este redată (după Kallistratos) solubilitatea principalelor săruri din urină în funcție de pH.

pH	*Greu solubili*	*Puțin solubili*	*Insolubili*
5,5	Acid uric	Oxalați	Fosfați
6,0	Oxalați	Acid uric	Fosfați
6,5	Oxalați	Fosfați	Acid uric
7,0	Fosfați	Oxalați	Acid uric

Urina alcalină persistentă are de obicei drept cauză o infecţie urinară cu germeni ureazo-pozitivi. La pH=7 fosfaţii precipită şi se pot produce calculi, mai ales de fosfat amoniaco-magnezian (Struvit), numiţi şi „calculi de infecţie". O urină constant alcalină cu litiază fosfatică recidivantă este întîlnită adesea în acidoza tubulară.

Urina acidă constantă cu un pH sub 5,5 este simptomatică pentru diateza urică idiopatică, în care acidul uric poate să nu fie crescut în ser şi urină; cauza acesteia rezidă în absenţa sau deficitul de glutaminoază în celulele tubulare, care nu mai pot astfel produce suficient amoniac.

Determinarea pH urinar este un indicator aproximativ al capacităţii de acidifiere a rinichiului, pentru aprecierea căreia sînt necesari indicatori mai precişi: debitul ionilor H^+, cercetarea răspunsului rinichiului la probe de acidifiere sau/şi alcalinizare etc.

PROTEINURIA

Proteinuria, eliminarea de proteine prin urină, este întîlnită frecvent în nefropatii, îndeosebi în cele glomerulare, precum şi în unele afecţiuni extrarenale. Termenul de proteinurie (propus de Wuhrmann şi Wunderly) a înlocuit justificat denumirea clasică de albuminurie întrucît structura proteinelor eliminate prin urină este de fapt un amestec, în proporţii variate, de albumine şi globuline. Frecvenţa relativ mare şi semnificaţia obişnuit patologică a proteinuriei justifică cercetarea de rutină a prezenţei proteinelor în urină, examenul favorizînd adeseori diagnosticul precoce al unor boli renale sau extrarenale, urmărirea evoluţiei lor sau/şi a eficienţei unor tratamente.

În condiţii fiziologice, filtratul glomerular (FG) conţine 10—20 mg proteine la 100 ml (147, 24). Rinichiul normal filtrează, la nivel glomerular, proteinele plasmatice în mod selectiv, după greutatea moleculară, proteinele plasmatice în mod selectiv, după greutatea moleculară, structura moleculei, încărcătura electrică, legătura cu proteine cu greutate moleculară mare a proteinelor cu moleculă mică (de exemplu, hormonii polipeptidici). Se acceptă, în general, că proteinele cu greutate moleculară mai mică de 70 000 trec liber filtrul glomerular, existînd o corelaţie liniară între debitul urinar al proteinelor ultrafiltrate şi nivelul lor plasmatic (75). La baza acestei afirmaţii stă ipoteza structurii poroase a membranei bazale glomerulare, cu pori de 35—96 A°, ce pot fi străbătuţi de substanţe cu greutate moleculară de pînă la 90 000. Cercetări mai noi au arătat că membrana bazală glomerulară are mai curînd structura unui gel hidratat, neporos, străbaterea ei de către proteine fiind dependentă şi de alţi factori decît greutatea moleculară. Astfel, la greutăţi moleculare sensibil apropiate, hemoglobulina liberă în plasmă se elimină în urină mai rapid decît albumina, iar substanţe cu greutate moleculară mai mică, de exemplu: orosomucoidul (40 000), L_1 antitripsina (45 000), nu ajung în condiţii fiziologice în urină (45, 150). Cea mai mare parte a proteinelor plasmatice ultrafiltrate glomerular sînt sustrase din urina tubulară printr-un proces de endocitoză (pinocitoză) şi apoi metabolizate în celulele tubulare (Suc J. M., Maunsbach A. B.); acest proces pare a fi selectiv, unele proteine fiind sustrase cvasicomplet (albumina), unele numai parțial (lizozimul), iar altele deloc (amilaza). Capacitatea maximă de sustragere tubulară a proteinelor ultrafiltrate nu este precis stabilită, dar se apreciază că depășește doar cu puțin sarcina filtrată (24, 75). Multă vreme s-a considerat că proteinele filtrate la nivel glomerular ar suferi în tubul proximal un proces de reabsorbție. Mecanismul, astăzi demonstrat, de sustragere a proteinelor filtrate din urina tubulară funcționează în condiții fiziologice în mod exclusiv pentru moleculele proteice de talie mică; mecanismul este nul, complet neoperant, pentru acele proteine care în mod normal nu trec filtrul glomerular, fapt important pentru înțelegerea mecanismului de producere a unor proteinurii glomerulare.

Rinichiul normal sintetizează el însuși proteine care se elimină prin urină (glicoproteine cu conținut glucidic superior celui al glicoproteinelor plasmatice și mucoproteina Tamm-Horsfall, identificată inițial de Morner, 1895, ca uromucoid) și intervine semnificat în reînnoirea (metabolizarea) unor proteine circulante cu greutate moleculară mică: enzime (lizozim, ribonuclează), imunoproteine (lanțuri ușoare de imunoglobuline, beta$_2$-microglobulina), hormoni polipeptidici (insulina).

Rezultatul final al acestor procese diverse este eliminarea fiziologică de 50—100 mg proteine în urina definitivă formată în 24 de ore. Aceste proteine sînt de origine: 1) plasmatică (au fost identificate pînă la 40 de fracțiuni: macroglobuline IgG, IgA și chiar IgM, fibrinogen, microglobuline alfa$_2$, beta$_2$ și post-gama-proteina, lanțuri ușoare de imunoglobuline ca dimeri și tetrameri, fragmente de imunoglobuline, enzime lizozim, amilază, LDH, hormoni (insulină, gonadotropi), albumină; 2) renală — diverse glicoproteine, mucoproteine Tamm-Horsfall; 3) tisulară (histurie) — de la nivelul epiteliului căilor urinare și a prostatei.

Tehnicile de evidențiere a proteinuriei cuprind metode de depistare, de determinare semicantitativă, de dozare cantitativă și de examinare calitativă.

Depistarea proteinuriei se poate face folosind metode diverse. Metodele clasice se bazează pe reacția de precipitare în acizi: acid nitric-nitros (reacția Heller, pozitivă de la concentrații de 30 mg/l, fals pozitivă în condiții de oligurie sau în prezența unor medicamente); acid tricloracetic 3% (cu citire le spectrofotometru la 4 500 Å, comparativ cu soluție Lab-Trol diluată în ser fiziologic; dozează glicoproteinele, avînd valabilitate limitată la concentrații între 19—2 000 mg/l); acid sulfosalicilic 20% (cu citire la Pulfrich, față de un etalon, evidențiind proteine, polipeptide și peptone); acid picric+acid citric (metoda Esbach, necesitînd diluții pentru proteinurii mai mari de 4 g/l și evidențiind, alături de proteine, urați, creatină, alcaloizi diverși). Cele mai utilizate tehnici folosind precipitarea cu acizi în practica clinică sînt precipitarea la cald a urinilor după adaos de sulfat de sodiu și acidifiere cu acid acetic și precipitarea la rece cu acid sulfosalicilic. Aceste metode sînt folosite și pentru interpretări semicantitative, în raport cu aspectul precipitatului, rezultatele fiind consemnate fie ca „urme“ (fine, pronunțate) și nor (fin, gros), fie de la + la ++++. Interpretarea cantitativă a proteinuriei, în acest mod, obligă la corelarea cu densitatea urinii (de exemplu, un indicator de proteinurie cu + într-o urină diluată semnifică o pierdere mai mare de proteine decît același indicator + într-o urină concentrată), întrucît eliminarea de proteine în 24 de ore este relativ constantă, în timp ce concentrația proteinelor variază cu debitul urinar (24, 36).

Deși tehnicile de precipitare nu sînt foarte laborioase și sînt deja larg utilizate, în ultima perioadă își fac tot mai mult loc în practică tehnicile simplificate, rapide, bazate pe utilizarea bandeletelor reactive. Principiul metodei este virajul de culoare al unui indicator la pH constant; bandeleta impregnată cu indicator se introduce în urina proaspătă (obligatoriu), colectată într-un vas curat (spălat cu apă caldă, fără detergent) și uscat. Cele mai utilizate sînt bandeletele impregnate cu tetrabromfenol, care, corect utilizate decelează proteinurii mai mari de 50 mg/l, dar nu și globinurii izolate și nici proteinuria Bence-Jones; ele pot produce reacții fals pozitive în urini alcaline sau în prezența sărurilor de amoniu (urină recoltată în recipient prost curățat).

Detectarea proteinuriei obligă la aprecierea cantitativă. Dozarea proteinuriei se efectuează pe urina totală (din 24 de ore). Metodele de dozare utilizate folosesc ca tehnică de referință precipitarea la cald, după adăugare de sulfat de sodiu, și cîntărirea precipitatului după filtrare și desicare. În practică se folosesc: determinarea fotometrică după precipitare cu acid sulfosalicilic; determinarea fotometrică prin reacția biuretului; determinarea fotometrică după precipitare cu acid beta-naftolsulfonic; determinarea echivalentului tirozinic al proteinelor (reacția Folin-Ciocîlteu, modificată de Lowryn, cu reactiv fenolic). Tehnica determinării cu albuminometrul Esbach (măsurarea înălțimii precipitatului obținut prin adaos de acid picric+acid citric) este practic abandonată, ca nesatisfăcătoare, neputînd evidenția proteinuriile mici și dînd frecvent rezultate fals-pozitive. În condiții speciale se pot face determinări cantitative utilizînd metode de ultrafiltrare, ultracentrifugare, precipitare fracționată cu acizi (benzoic, percloric), cu acetonă sau alcool etilic.

Rezultatele dozării proteinelor urinare se exprimă în general în g/24 de ore); se pot exprima și în mg/min, ca debit al proteinelor urinare, întrucît concentrația lor totală (g/l) variază în raport cu volumul urinii (150).

Studiul calitativ al proteinelor urinare se poate realiza prin metode chimice (precipitare fracționată cu acizi și ulterior spălarea precipitatelor cu acid tricloracetic 5%), metode cromatografice (cromatografia pe DEAE-celuloză, filtrarea în gel de Séphadex G_{200}), prin separare după greutatea moleculară, prin metode imunochimice etc.

În practică, analiza calitativă a proteinuriei se efectuează prin electroforeză pe hîrtie (cea mai frecvent utilizată) sau pe medii de gel (amidon, geloză, acrilamidă), după prealabila concentrare a urinii; în circumstanțe particulare se pot utiliza tehnici imunologice, cea mai curent folosită fiind imunoelectroforeza (130, 140).

Aspectul electroforetic și imunoelectroforetic al proteinuriilor se corelează cu tipul fiziopatologic al proteinuriei și permite adeseori o orientare diagnostică spre un anumit tip de nefropatii sau de afectare renală în evoluția unei boli sistemice: în anumite situații s-a considerat că se pot face chiar aprecieri prognostice și terapeutice (proteinurii glomerulare selective sau neselective în sindromul nefrotic). Din aceste motive cercetarea alterărilor calitative ale proteinelor urinare se consideră un examen necesar în explorarea curentă nefrologică.

Determinarea cantitativă și analiza calitativă a proteinelor necesită colectarea urinii din 24 ore în vas curat (spălat cu apă caldă, fără detergenți) și uscat, folosind un inhibitor enzimatic pentru a evita denaturarea proteinelor (de exemplu, azothiodiatul de sodiu 10 mg/l).

Sensibilitatea metodelor de dozare a proteinelor în urină fiind diferită, în practică se folosesc în mod preferențial anumite tehnici, în raport cu gradul proteinuriei. În cazul proteinuriilor masive este suficientă, dînd rezultate satisfăcătoare, dozarea prin reacția biuretului; proteinuriile moderate (0,5—1 g/24 de ore) se determină prin metoda nefelometrică, după precipitare cu acid sulfosalicilic, în timp ce pentru proteinuriile mici este necesară utilizarea metodelor colorimetrice, bazate pe fixarea unui colorant (150, 130).

Studiul calitativ al proteinuriei se efectuează în mod obișnuit după prealabila concentrare a urinii (de exemplu, prin dializare transmembrană celulozică împotriva unei soluții macromoleculare hipertone de polietilenglicol 60%). Se folosește electroforeza simplă, completată sau nu cu alte metode (menționate anterior), comparativ cu studiul electroforetic al serului aceleiași persoane.

Analiza calitativă a proteinuriilor a condus la identificare a patru varietăți de trasee electroforetice caracteristice: 1 — proteinuria de tip fiziologic; 2 — proteinuria de tip tubular; 3 — proteinuria de tip glomerular; 4 — proteinuria de tip monoclonal (sau cu proteine anormale).

1. **Proteinuria fiziologică,** cantitativ minimă, neglijabilă și nedecelabilă prin majoritatea tehnicilor uzuale (24, 142), sub 50 mg/24 h, după opinia celor mai mulți autori, putînd avea valori mai ridicate după alții (80—100 mg/24 h după King; 150 mg/24 h după C. Zosin; 200 mg/24 h după Corcovan și Page), conține albumine în proporție redusă (1/3), cea mai mare parte (70%) fiind reprezentată de globuline nediferențiate (75, 24). Prin imunoelectroforeză s-au identificat fracțiuni globulinice identice cu cele din ser (23 fracțiuni după J. Berggard; pînă la 40 fracțiuni după 140, 63), la omul sănătos nedecelîndu-se în urină siderofilina și alfa 2-macroglobulina (63, 142); au fost identificate de asemenea și linii de precipitare proprii urinii: beta- și alfa 2-glicoproteina Schmidt, beta-globulina urinară Berggard etc. și cantități mici de mucoproteină Tamm-Horsfall.

Aspectul electroforetic al proteinuriei fiziologice poate fi constatat și în circumstanțe patologice, reprezentînd un indicator de vindecare în GNDA sau în afectarea renală din cursul purpurei reumatoide, ori un indicator de remisiune completă în sindromul nefrotic. În asemenea situații, o proteinurie cantitativ semnificativă, dar cu traseu electroforetic de tip fiziologic, este de prognostic mai bun decît o proteinurie minimă chiar, dar cu traseu electroforetic anormal (de exemplu: cantități mici de albumină și prezența de siderofilină indică o remisiune incompletă a sindromului nefrotic; apariția de alfa 2-macroglobulină adițională unui traseu de proteinurie fiziologică în evoluția GNDA indică persistența de leziuni la nivel glomerular).

2. **Proteinuria tubulară,** în mod obișnuit moderată cantitativ (sub 1 g/24 h), se caracterizează prin conținut redus în albumină (10—20%), prezența de postgamaglobulină și microglobuline cu migrare electroforetică din zonele alfa 1, alfa 2, beta 1 și gama I (93), alfa 2-microglobulina

predomină reprezentînd 20—30%. Proteinuria de tip tubular conține și prealbumine, enzime (ribonuclează, lizozim). Deși foarte evocatoare de proteinurie tubulară postgamaglobulina apare inconstant, fiind prezentă numai în anumite perioade de evoluție a unei nefropatii. Traseul electroforetic al „proteinuriei tubulare“ este foarte caracteristic.

Un indicator bun de proteinurie tubulară îl reprezintă creșterea debitului urinar al beta 2-microglobulinei, traducînd scăderea captării și catabolismului ei tubular. Dozarea beta 2-microglobulinei se face radioimunologic, printr-o tehnică simplă, care nu a intrat încă în practica medicală curentă.

Aspectul tubular pur al proteinuriei este întîlnit îndeosebi în tubulopatii congenitale (în special la copii), unde filtrarea glomerulară a proteinelor este normală (de exemplu sindromul Fanconi, sindromul Bartter etc.). Cu caracter mai puțin „pur“, proteinuria tubulară se poate constata în nefropatii tubulare și tubulo-interstițiale dobîndite (de exemplu pielonefrite cronice, nefropatia endemică, nefropatia hipokaliemică, faze de reluare a diurezei în IRA etc.), în afectarea tubulară din cursul unor boli dismetabolice generale (de exemplu boala Wilson, boala Giercke, oxaloza etc.), în „maladia de rejet“ a transplantului renal cu proteinurie tubulară „impură“, conținînd o proporție ridicată de lanțuri ușoare și lizozim (87).

3. **Proteinuria glomerulară,** variabilă din punct de vedere cantitativ, adeseori mai mare de 1,5 g/24 de ore, are drept caracter electroforetic esențial proporția ridicată (peste 60%) de albumine (M. Legrain). Este tipul de proteinurie cel mai frecvent întîlnit în patologia renală. Se produce ca urmare a alterării primare a permeabilității membranei bazale glomerulare prin procese inflamatorii, degenerative, hipoxice sau prin absența factorului antiproteinuric, ultima suficientă singură pentru a provoca proteinuria glomerulopatiilor fără leziuni decelabile ale MB (87, 150). Acidul sialic din structura glicoproteinelor membranei bazale glomerulare este adesea considerat elementul esențial pentru permeabilitatea acesteia (15). Între tipul și severitatea leziunilor anatomice ale filtrului glomerular și intensitatea proteinuriei nu există un paralelism strict, constatările clinice fiind uneori chiar surprinzătoare: proteinurie mică în condițiile unui filtru glomerular „subțiat“ prezentînd aglutinarea pedicelelor stratului podocitar cu MB anatomic intactă; proteinurie marcată în prezența unui filtru glomerular „îngroșat“ prin alterări cantitative și calitative ale MB, cu depuneri de substanțe (complexe imune, amiloid, hialin) pe versantele sale endotelial și epitelial.

În condiții fiziologice, membrana glomerulară are permeabilitate selectivă, *clearance*-ul substanțelor cu moleculă mare fiind invers proporțional cu greutatea lor moleculară. Această constatare este valabilă pentru majoritatea proteinelor plasmatice, nu însă și pentru cele care se fragmentează sau își schimbă greutatea moleculară din diverse motive (J. S. Cameron). În situații patologice, selectivitatea membranei glomerulare poate fi alterată în grade variate. Încă din 1935, Sing a elaborat formula „indicelui de selectivitate renală“, ca raport

între $\dfrac{\text{procentul albuminelor urinare}}{\text{procentul albuminelor serice}}$, cu valoare normală de 2, considerînd valorile mai mari de 2 ca indicator de „nefroză“ și valorile sub 2 ca indicator de „nefrită“. Ulterior, observații clinice și cercetări histopatologice au constatat existența unei relații între gradul de selectivitate al unei proteinurii și severitatea leziunelor glomerulare. Această constatare a determinat reluarea problemei indicatorilor de selectivitate a proteinuriei. În 1965, Hardwice propune ca indice de selectivitate raportul dintre *clearance*-ul fiecărei fracțiuni proteice și greutatea sa moleculară; în 1966, Cameron și Slandford introduc formula simplificată de raportare $\frac{\text{clearence IgG}}{\text{clearence transferină}}$ considerînd că selectivitatea unei proteinurii este cu atît mai mare cu cît raportul are valoare mai mică, valoarea sub 0,1 fiind indicator de proteinurie „foarte selectivă“ (140, 84). Un indicator indirect al selectivității proteinuriei îl reprezintă de asemenea proporția în urină a fracțiunilor proteice cu greutate moleculară între 150—170 000 (beta 2A, alfa 2Macroglobuline, polimeri de haptoglobină).

În raport cu selectivitatea, proteinuriile glomerulare se diferențiază în selective și neselective. Proteinuria selectivă este foarte bogată în albumină (peste 80%), conține exclusiv proteine cu greutate moleculară sub 100 000 și are pe traseul electroforetic un vîrf (pic) beta corespunzător transferinei; ea coexistă de obicei cu leziuni glomerulare minime, fiind caracteristică unor forme de sindrom nefrotic pur, mai ales la copii. Proteinuria neselectivă (globală) conține toate fracțiunile proteice existente în plasmă și are o cantitate de albumine sub 80%; în practică se constată numeroase variante de trasee electroforetice intermediare, exprimînd grade mai reduse de neselectivitate (de exemplu absența de IgM, lipoproteine) sau grade extreme de neselectivitate (de exemplu prezența de IgM, beta-lipoproteine), urina realizînd o formulă proteică de „ser diluat“ (130).

Gradul de selectivitate a unei proteinurii este independent de valoarea cantitativă a acesteia și depinde (în mare măsură) de tipul și severitatea leziunilor histologice de la nivelul glomerulului. În sindroamele nefrotice, gradul de selectivitate poate fi măsurat prin compararea *clearence*-ului unei proteine cu moleculă mare cu cel al uneia cu moleculă mică. H.E. de Wardener propune raportarea $\frac{\text{clearance IgG}}{\text{clearance albumină}}$ după determinarea proteinelor prin tehnici imunologice, raportarea fiind făcută procentual; valori sub 15% sînt revelatoare de proteinurie selectivă; valori peste 30% indică neselectivitate marcată.

O proteinurie selectivă într-un sindrom nefrotic este un indiciu de prognostic favorabil și răspuns bun la corticoterapie sau imunodepresoare. O proteinurie complet neselectivă este sugestivă de sindrom nefrotic secundar (140).

Proteinuria de tip glomerular poate avea caracter intermitent sau permanent. Proteinuriile intermitente sînt considerate „funcționale“ și atribuite modificărilor condițiilor hemodinamice renale; se caracterizează prin prezența proteinelor în unele eșantioane de urină și absența lor în altele, chiar în cursul aceleiași zile. Din grupul proteinuriilor intermitente fac parte: proteinuria de efort, proteinuriile postrenale (ortostatică și lordotică), proteinuria prin excitanți inadecvați (mecanici, termici), proteinuria postprandială, proteinuria de însoțire (în stază venoasă centrală sau în vena renală, în nivele serice crescute de angiotensină II). Detalierea caracterelor clinico-biologice ale acestor proteinurii va fi făcută ulterior. În acest capitol prezintă interes menționarea metodologiei de investigare a unora dintre aceste tipuri de proteinurie.

Proteinuria ortostatică apare ca manifestare izolată, prezentă în eșantioane de urină colectată în perioade de ortostatism, fiind constant absentă în urinile formate în clinostatism. Este cantitativ redusă (urme pînă la 1 g/24 de ore) cu spectru electroforetic similar celui din ser (66). Protocolul de investigare a proteinuriei ortostatice este următorul: clinostatism între orele 21—8, aruncînd urina emisă între 21—24 (care poate fi contaminată cu proteine eliminate în perioada de ortostatism); micțiune la ora 8 în clinostatism și o nouă micțiune după 3 ore de ortostatism. Absența proteinuriei în urina emisă în clinostatism și prezența ei în cea emisă după 3 ore de ortostatism confirmă diagnosticul. Proteinuria ortostatică, prezentă la tineri și la 3—5% din adulții sănătoși, este considerată benignă. La aproximativ 50% din pacienți au fost constatate totuși prin biopsie leziuni renale minime: glomerulare, interstițiale, vasculare, ceea ce obligă la o supraveghere periodică a acestor persoane; accentuarea sau permanentizarea proteinuriei, asocierea cu hematurie sau cilindrurie reprezintă indici de afecțiune renală anterioară latentă.

Proteinuria lordotică se pune în evidență prin cercetarea prezenței proteinelor în urina emisă în clinostatism, în ortostatism și după 30 minute de hiperextensie dorso-lombară, prin plasarea unui sul sub regiunea lombară. Proba are valoare diagnostică dacă proteinuria este prezentă exclusiv în urina emisă după cele 30 de minute de hiperlordoză impusă. Acest tip de proteinurie, ca și cea ortostatică, este atribuit unor modificări de hemodinamică renală, cu hipoxie secundară sau/și stază în vena renală (66).

Proteinuria de efort, prezentă la 10—30% din normali, este evidențiată în eșantioanele de urină emise în timpul efortului și în prima urină culeasă după încetarea acestuia, dispărînd în repaus (rareori poate persista 2—3 zile după efort). Are spectru electroforetic mai apropiat de cel al proteinuriei tubulare și se poate asocia cu o hematurie microscopică, de asemenea tranzitorie.

Proteinuriile glomerulare permanente exprimă totdeauna o nefropatie organică și sînt cantitativ variabile, de obicei între 1,5—3 g/24 de ore. În sindroamele nefrotice, proteinuria depășește 4 g/24 de ore (putînd ajunge la zeci de grame) și are o dependență apreciabilă de postură și efort (de exemplu proteinurii de 10—15 g/24 de ore în repaus pot ajunge la 60 g/24 de ore în condiții de efort! — H. E. de Wardener). Pentru aprecierea severității proteinuriei glomerulare (în special cînd este dificil de colectat urina din 24 de ore pentru dozări cantitative), se poate utiliza un test simplu de raportare a concentrației de albumină la concentrația de creatinină dintr-un eșantion de urină; la subiecți sănătoși raportul este net subunitar iar în sindromul nefrotic este mult peste 1, variațiile valorii lui putînd fi utilizate și ca indicator de remisiune sau de evolutivitate. Proteinuriile glomerulare apar în numeroase boli renale, glomerulare, vasculare, interstițiale sau/și tubulare, precum și în afectarea renală din numeroase boli sistemice (vezi schema de investigare).

4. **Proteinuria monoclonală** este caracterizată prin eliminarea urinară a unor globuline serice anormale, care migrează în poziție beta sau gama și sînt constituite, de obicei, din lanțuri ușoare de imunoglobuline. Cea mai bine precizată dintre proteinuriile de acest tip este cea datorată *proteinei Bence-Jones*, formată din lanțuri ușoare lambda sau kappa de imunoglobuline. Punerea în evidență se face prin încălzirea la 56° a urinii acidifiate, cînd proteina Bence-Jones precipită, redizolvîndu-se dacă se continuă încălzirea la temperatură mai ridicată. Proteinuria Bence-Jones poate apărea în evoluția unor boli sistemice benigne (amiloidoză, gamapatie monoclonală benignă), dar este legată în special de hemopatiile maligne (mielom multiplu, boala Waldenström, boala Hodgkin) (103). Mult mai rar proteinuria monoclonală este formată din lanțuri grele anormale eliminate în urină (boala Franklin), de obicei coexistînd cu leziuni glomerulare.

Există situații în care proteinuria nu realizează nici unul din cele patru aspecte menționate. În aceste condiții, proteinuria apare în prezența unui filtru glomerular normal, fiind consecința: a) prezenței unor proteine anormale care trec filtrul glomerular: proteinuriile acetosolubile (în hepatopatii, alte boli digestive), albumoze (boli febrile), proteinuria din cursul seroterapiei; b) prezenței în plasmă a unui exces de proteine cu greutate moleculară mică care trec filtrul renal și ajung în urină în cantități care depășesc capacitatea tubulară de sustragere a lor (lizozimurie în leucoze; amilazurie în pancreatite; alfa-globuline din țesuturile degradate prin arsuri; produși de degradare a fibrinei în CIVD etc.). Proteinuria febrilă, întîlnită la bolnavii febrili în 5,6% (Marks) — 16% (D. B. Reuben și colab.) are drept cauză mai frecventă (50%) infecțiile pulmonare. Mecanismul ei poate fi corelat direct cu febra sau poate fi imun prin complexe antigen-anticorp stimulate de infecție care sînt depozitate temporar pe versantul epitelial al membranei glomerulare. În funcție de cantitatea de proteine eliminate în 24 de ore, proteinuriile sînt diferențiate în:

a) minime, sub 50 mg/24 de ore; în această categorie intră proteinuria fiziologică, dar și unele proteinurii patologice reziduale, exprimînd remisiuni incomplete ale sindromului nefrotic sau chiar boli în evoluție (cînd formula electroforetică este de proteinurie tubulară și mai ales de proteinurie glomelurală neselectivă);

b) mici, sub 500 mg/24 de ore, inconstante, (tranzitorii) caracteristice proteinuriilor „funcționale“ de efort, posturale, de asociere (rinichiul cardiac, nivele sanguine mari de angiotensină II) iar cu caracter constant (permanente sau prelungite) prezente în tubulopatii, rinichiul polichistic, convalescența GDNA, formele latente de GND-urică);

c) moderate, între 0,5—3 g, cu valori în general sub 1,5 g/24 de ore, în boli tubulo-interstițiale ca pielonefrita cronică, nefropatia endemică, ca și în boli glomerulare ca GNDA, GND cronice sau/și sistemice (pericardita constrictivă, nefroangioscleroza);

d) masive, peste 3 g/24 de ore, prezente în GND subacută, sindromul nefrotic primitiv și sindroamele nefrotice secundare, nefropatia lupică, glomeruloscleroza diabetică etc.

Schema de investigare a unei proteinurii

(după M. Legrain, J. M. Suc, 1981)

Anamneza — Circumstanțele descoperirii proteinuriei; data
— Antecedente nefrologice urologice personale; data familiale

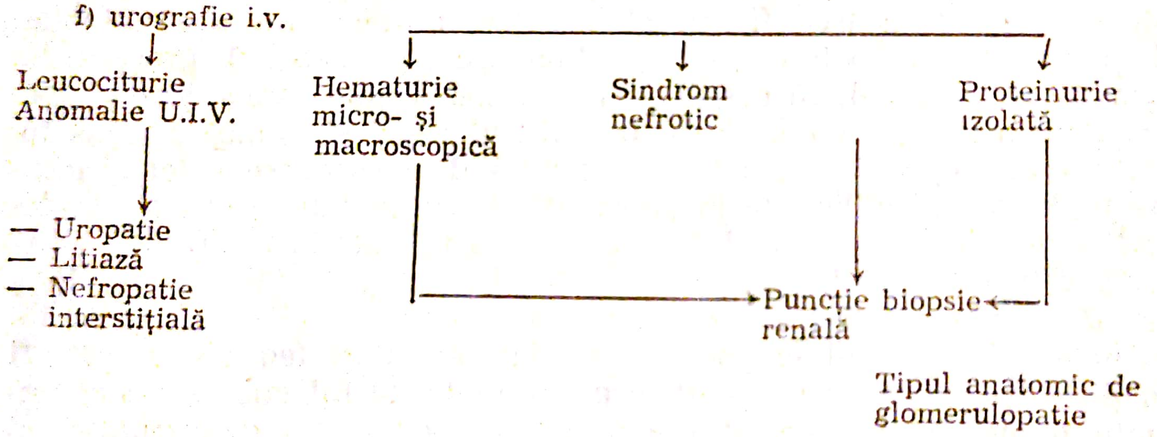
Examenul clinic — edeme?
— HTA?
— Aspectul macroscopic al urinii
— Palparea lojilor renale

Examene complementare:

a) proteinurie intermitentă:
  - proba de ortostatism
  - proba de hiperlordoză
  - proba de efort

b) proteinurie permanentă:
  - eliminarea pe 24 de ore — studiu cantitativ g/24 de ore
  - electroforeză
  - imunoelectroforeză (eventual) — studiu calitativ

c) sedimentul urinar calitativ și cantitativ
d) *clearance*-ul creatininei endogene
e) modificări lipido-protidice în ser (sindrom nefrotic)
f) urografie i.v.


Leucociturie
Anomalie U.I.V.
— Uropatie
— Litiază
— Nefropatie interstițială
Hematurie micro- și macroscopică
Sindrom nefrotic
Proteinurie izolată
Puncție biopsie renală
Tipul anatomic de glomerulopatie

Clasificarea proteinuriilor

1. *Cantitativă*
   a) fiziologică 50 mg/24 de ore
   b) patologică — minimă 150 mg/24 de ore
   — mică 150—500 mg/24 de ore
   — medie 0,5—1,5 g/24 de ore
   — mare 1,5—3 g/24 de ore
   — masivă peste 3 g/24 de ore „nefrotică"
2. *Fiziopatologică*
   a) funcționale — posturale
   — ortostatică
   — lordotică
   — de efort
   — postprandială
   — febrile
   — de „însoțire" (asociere) — hipertensiune în vena renală
   — nivel crescut de angiotensină II, în ser (HTA malignă)

b) glomerulare — creșterea permeabilității glomerulare
  ? scăderea sarcinii electronegative a pedicelelor
  ? depozite de complexe imune pe MBG
  ? efectul mediatorilor chimici induși de răspunsul imun
    — selective
    — neselective

c) tubulare — perturbarea metabolismului celulelor TP pentru proteinele cu greutate moleculară mică filtrate glomerular

d) de supraîncărcare (de „prea plin“; *over-flow*)
  — nivele plasmatice crescute ale unor proteine, ducînd la creșterea sarcinii filtrate, față de care metabolizarea proteinelor în celulele TP este calitativ normală, dar cantitativ insuficientă
  — cu lanțuri ușoare (tip proteina Bence-Jones) și alte proteinurii monoclonale
  — prin produși de degradare a fibrinei (PDF) — în coagularea intrarenală sau CIVD
  — prin lizozimurie (leucemii acute monocitare etc.)

3. *Etiologică*

A. *Prerenale* (de *over-flow*)

a) prin exces de proteine plasmatice normale cu greutate moleculară mică;

b) prin apariția de proteine anormale în plasmă;

— Hemoglobinurii (hemolize acute intravasculare);
— Mioglobinurii (zdrobire);
— Lizozimurii (L.a., P.V.);
— Amilazurii (pancreatite acute);
— Proteina Bence-Jones (MM, B. Hodgkin, BW etc.);
— Lanțuri grele IgG (boala Franklin);
— Albumine acetosolubile (boli hepatodigestive);
— Albumoze etc.

B. *Renale*

a) proteinuria fiziologică

b) proteinuria glomerulară intermitentă
  — selectivă
  — neselectivă

— de efort
— ortostatică
— lordotică
— postprandrială
— ciclică a adolescenților
— prin excitanți termici, mecanici
— de stază

c) proteinuria glomerulară permanentă
  — GND acute, subacute, cronice
  — SN primitiv
  — SN secundare (amiloidoze, diabet zaharat, colagenoze)

d) proteinuria tubulară
  — tubulopatii congenitale (Sindrom Fanconi etc.)

	— tubulopatii toxice (săruri Cd, Hg, Ur etc.)
	— boli metabolice cu afectare renală (b. Wilson, boala Giercke, galactozuria etc.)
	— nefrită tubulo-interstițială acută (IRA)
	— nefrite tubulo-interstițiale cronice (pielo-nefrite cronice, nefropatia endemică)
	— „boala de rejet“ a transplantului renal
C. *Postrenale* (nefrourologice)	— litiază renală — rinichi polichistic
a) cu proteină Tamm-Horsfall	— tbc renală — cancer renal
b) cu proteine de origine glomerulară (de exemplu IgA)	— boli ale tractului urinar (pielite, cistite, litiază vezicală etc.).

4. *Calitativă*

a) de tip fiziologic — 1/3 albumine; 2/3 globuline nedistincte
b) de tip glomerular — selective — albumine — 80%
— pic β prin transferină
— neselective — albumine — 80%
— toate fracțiunile plasmatice (urină cu aspect de „ser diluat“)
c) de tip tubular — albumine puține (>20%)
— globuline foarte distincte (α_1 și β în special)
d) de tip monoclonal, cu pic strîns în β sau γ prin imunoglobuline anormale în urină (de exemplu, lanțuri ușoare).

Observație. Unii autori descriu ca varietate și proteinuria glomerulo-tubulară (150). Este constatată în condiții de proteinurie glomerulară și filtrat glomerular scăzut din evoluția unor nefropatii obstructive, tubulo-interstițiale neobstructive, în transplantul renal (în special în primele săptămîni după transplant).

5. *După proveniența proteinelor*

a) cu proteine plasmatice normale	— proteinurii prerenale — proteinurii glomerulare — unele din proteinuriile tubulare
b) cu proteine plasmatice anormale	— proteinurii prerenale (lanțuri ușoare, lanțuri grele, aceto-solubile)
c) cu proteine urinare	— boli tubulointerstițiale — boli glomerulare cu FG redus
d) cu proteine tisulare (histuria)	— boli renale chirurgicale — boli ale tractului urinar.

CHILURIA

Cunoscută încă de la Hippocrat, chiluria reprezintă prezența de limfă în urină și se recunoaște prin aspectul lactescent sau cremos al urinii. Din punct de vedere fizic se realizează o suspensie coloidală al cărei conținut chimic este reprezentat de: 2—4% grăsimi (sub formă moleculară: colesterol, lecitine și, în proporție dominantă, trigliceride) și proteine (albumine, fibrinogen). Eliminarea de grăsimi variază între 2—40 g/l, iar proteinele, de la urme pînă la cîteva grame (întrunind uneori criteriile proteinuriei nefrotice). Aspectul lăptos al urinii este stabil; nu se decelează picături de grăsime (120).

Chiluria se poate asocia cu hematuria microscopică, leucociturie.

Mecanismul de producere constă din apariția unui anevrism de canal limfatic în peretele tractului urinar, care se rupe determinînd o comunicare cu calea urinară. Anevrismul poate fi consecința unei malformații de vas limfatic sau urmarea unei staze limfatice importante. Asemenea stază limfatică apare secundar unui obstacol parazitar (cel mai frecvent prin *Filaria sanguinis hominis*; mai rar echinococoză, cisticercoză, ascaridioză, malarie) sau blocaj limfatic prin compresiune (tumori mediastinale retroperitoneală etc.). Mai rar, fistula limfo-urinară este consecința unui traumatism sau a unei infiltrații tumorale.

Chiluria se evidențiază prin aspectul macroscopic și structura biochimică a urinii. Diagnosticul de certitudine al comunicării limfo-urinare se face prin administrarea per orală de grăsimi marcate cu Sudan III sau ^{131}I și urmărirea apariției acestora în urină (120). Sediul fistulei limfo-urinare se poate preciza prin pielografie ascendentă.

În practică, chiluria trebuie diferențiată de lipidurie (în care se găsesc picături de grăsime în urină) și de piurie (urina este tulbure și mată, iar examenul microscopic al sedimentului urinar evidențiază piocite abundente). O piurie „banală“ (150, 20) se poate asocia chiluriei.

HEMOGLOBINURIA

Reprezintă prezența de hemoglobină liberă în urină ca urmare a unei hemoglobinemii exagerate.

În condiții fiziologice, se hemolizează zilnic 0,85% din totalul hematiilor. Numai 10% dintre ele sînt hemolizate intravascular, Hb eliberată fiind rapid disociată în dimeri α β legați stoichiometric de haptoglobină. Hemul liber este legat echimolar de hemopexină (gamaglobulină prezentă în cantitate de 50—100 mg/100 ml plasmă). Capacitatea plasmei de legare a Hb corespunde la 75—125 mgHb la 100 ml plasmă (capacitate totală 3 750 mg la un volum plasmatic de 3 l). Complexele Hb—Hp sînt preluate lent (10 mg/100 ml plasmă/oră) de către macrofagele SRH, urmînd o cale similară HB provenite din hemoliza extravasculară. La subiecții normali, Hb liberă în plasmă depășește numai cu puțin capacitatea totală de legare de către haptoglobină. Aceasta este filtrată glomerular rapid (mai rapid decît albumina, a cărei greutate moleculară este mai mică), fie datorită faptului că OxiHb în soluție este disociată parțial și reversibil în 2 dimeri α β cu greutate moleculară mică (32 000), fie datorită faptului că scindarea Hb în dimeri s-ar petrece la nivel glomerular (26). Hb filtrată este sustrasă din urina primară de celulele tubului proximal, a căror capacitate de „reabsorbţie“ este limitată. „Pragul renal“ al Hb corespunde unei hemoglobinemii de 0,5—1,4 g/l. Hemoglobinuria apare deci în condiţii de hemoglobinemie exagerată (patologice), independent de concentraţia plasmatică a haptoglobinei (în special) şi de capacitatea tubulară de reabsorbţie (în măsură mai mică). Diagnosticul hemoglobinuriei se face prin punerea în evidenţă a Hb libere şi diferenţierea ei de alţi pigmenţi într-o urină clară, de culoare roşie. Examenul macroscopic al urinei arată modificare de culoare: roz pînă la roşu în cazul eliminării de oxiHb sau roşu-brun pînă la negru în cazul eliminărilor de Hb redusă, metHb, hematină acidă în urina stagnată mai multe ore în vezică sau în vasul de colectare. Modificările de culoare cu diferenţierea de hematurie, colurie (bilirubină), porfirinurie, melanurie, betainurie (pigmentul din sfeclă), alcaptonurie (neagră după păstrare şi la ph alcalin), mioglobinurie. Identificarea hemoglobinuriei se face prin: 1 — utilizarea diverselor tehnici cu reactivi ce conţin gaiac sau benzidină. Dau reacţie benzidin pozitivă pigmenţii care conţin hem (Hb, mioglobina); 2 — diferenţierea de mioglobinurie pe baza insolubilităţii Hb în soluţii concentrate (80%) de sulfat de amoniu. În hemoglobinurie adaosul de 2,8 g sulfat de amoniu la 5 ml urină benzidin-pozitivă determină apariţia unui precipitat (în timp ce mioglobina este solubilă şi nu precipită), datorat unui pigment anormal; 3 — examinarea spectroscopică, cu evidenţierea benzii de absorbţie specifice, acest examen se face după îndepărtarea prin examen microscopic a probabilităţii unei hematurii; 4 — tehnici speciale: electroforetice, imunoelectroforetice, de filtrare în gel, necesare în mod deosebit în eliminările combinate de pigmenţi (mai ales în condiţii de coexistenţă a hemoglobinuriei cu mioglobinuria). Diagnosticul complet al hemoglobinuriei impune şi studiul plasmei. Hb liberă în plasmă şi complexul Hb—Hp determină o coloraţie roz sau roşiatică a plasmei; prezenţa lor poate fi demonstrată prin metode electroforetice, spectroscopice sau de filtrare în gel, cu condiţia ca plasma să fie recoltată la un interval de 18—48 de ore din momentul producerii hemolizei intravasculare. După 48 de ore (dacă hemoliza s-a oprit), plasma are o culoare brună, prin prezenţa de methemalbumină (identificabilă spectroscopic prin testul Schumm — bandă de absorbţie în lungimea de undă 558 mμ, după ce s-a adăugat plasmei soluţie concentrată de sulfat de amoniu în proporţie de 1/10).

În hemolizele cronice, hemoglobinuria se asociază cu hemosiderinurie, hemosiderina fiind produsă în celulele tubulare şi eliminată în urină odată cu descuamarea acestora. Granulele de hemosiderină pot fi observate la examenul sedimentului urinar şi identificate prin reacţia albastru de Berlin (sedimentul urinar amestecat cu HCl 5% şi ferocianură de sodiu 10%). Prezenţa de hemosiderină în urină este cvasiconstant întîlnită în hemoglobinuria paroxistică nocturnă (Perls). Hemoglobinuria poate fi provocată experimental prin perfuzarea de cantităţi mari de hemoglobină (liberate complet de stroma eritrocitară), eliminarea urinară neantrenînd nici un fel de lezare renală. Observaţie similară a fost făcută pentru hemoglobina ce apare la bolnavi cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă sau la cei cărora li se perfuzează i.v. lichide lipotone. Hemoglobinuria care apare ca urmare a unor hemolize intravasculare, consecință a unor reacții majore Ag Ac (transfuzii cu incompatibilitate de grup sanguin) sau a unor circumstanțe care reduc simultan fluxul sanguin renal (intoxicații diverse: hidrogen arseniat, naftalină, toxine microbiene: septicemii, șoc endotoxinic, toxice endogene: arsuri întinse etc.), consecință a unor mecanisme imune (anemie hemolitică autoimună de diverse etiologii: boli virale, colagenoze, limfoame, alte boli maligne etc.) poate contribui la producerea unor leziuni renale severe. Majoritatea autorilor consideră însă că Hemoglobinuria *per se* nu determină în mod necesar lezare renală. Experimental, Schmidt și Holland au dovedit că transfuzia de stromă de eritrocite incompatibile *hemoglobin-free* generează IRA. Pe de altă parte, insolubilitatea Hb în soluții acide hiperconcentrate (cum e cazul urinii) poate favoriza precipitarea tubulară a acesteia cu reducerea secundară a fluxului urinar (118).

SEDIMENTUL URINAR

Studiul sedimentului urinar care face parte din examenele de rutină în practica clinică, permite obținerea de informații utile pentru stabilirea diagnosticului, prognosticului și supravegherea evoluției, atît în cazul unei nefropatii, cît și în anumite afecțiuni extrarenale. Examinarea sedimentului urinar este o etapă obligatorie în investigarea oricărei nefropatii (67, 111). Un sediment urinar normal nu constituie însă un argument hotărîtor pentru infirmarea unei suferințe renale.

Sedimentul urinar se examinează pe urină proaspătă sau conservată la +4°C. Urina se colectează după o prealabilă toaletă a organelor genitale externe, pacientul fiind rugat să urineze într-un vas curat. Cateterismul vezical sau puncția suprapubiană a vezicii sînt numai în mod excepțional utilizate pentru obținerea urinii în vederea examinării sedimentului. Examinarea se poate face direct, cînd există elemente numeroase în sediment; în mod obișnuit, examinarea se face fie după sedimentarea urinii (care are avantajul că nu traumatizează celulele), fie, mai ales, după o centrifugare blîndă (1 500/2 000 ture/min); pentru examinarea elementelor celulare se preferă ca centrifugarea să fie precedată de acidifierea urinii (prin adăugarea cîtorva picături de acid acetic glacial) în scopul dizolvării fosfaților (147). Practic se centrifughează 10 ml urină (eventual prealabil acidifiată), timp de 5 minute, cu 2 000 ture/min, după care se îndepărtează 9 ml din supernatant, ml rămas fiind omogenizat și examinat direct, între lamă și lamelă, la microscop convențional sau la cel cu contrast de fază, sau după colorare directă, cu albastru de metilen, punîndu-se în evidență, în mod deosebit, granulocitele neutrofile; se pot colora de asemenea frotiurile întinse din sediment (Giemsa, albastru de metilen).

În sedimentul urinar, în examenul calitativ se pot pune în evidență: celule epiteliale, leucocite, hematii, cilindri, cristale, germeni, paraziți. Prezența acestora poate modifica sau nu aspectul macroscopic al urinii: tulbure de la emisie în leucociturii; fetidă în cursul unor infecții urinare; roșie sau brună în prezența hematuriei; roșie cărămizie în prezența uraților etc.

Analiza cantitativă a sedimentului urinar se referă în mod deosebit la eliminările de leucocite, hematii şi cilindri. Se efectuează prin modalităţi diverse, în practică utilizîndu-se două tipuri de tehnici: determinări în urina nativă, necentrifugată şi respectiv; determinări în urina centrifugată 5 minute cu 2 000 ture/min. Din urina nativă se pot realiza două tipuri de determinări: a) numărătoarea elementelor efectuată pe cîmp microscopic (făcînd media determinărilor pe 10 cîmpuri), în mod normal constatîndu-se, la bărbat, cel mult 1 hematie/cîmp, cel mult 2 leucocite/cîmp, cilindri 0; la femeie cel mult 3 hematii/cîmp, cel mult 5 leucocite/cîmp, cilindri 0; b) numărătoarea elementelor figurate prezente într-o unitate de volum de urină (mm^3 sau ml), după ideea emisă de Posner în 1911 şi reluată de Stansfeld şi Wels (1953). Un eşantion din urina nativă, prealabil omogenizată, este examinat la microscop, făcîndu-se numărătoarea/mm^3 (celulă Nageotte, cameră Fuchs-Rosenthal). În mod normal, în urină se găsesc maximum 3 hematii/mm^3 (sau 3 000 hematii/ml) şi maximum 5 leucocite/mm^3 (sau 5 000 leucocite/ml). Din urina concentrată prin centrifugare, la proporţia 1/10 se poate determina debitul elementelor figurate. Introdusă pentru prima dată de Addis (1925), această metodă de studiu cantitativ al sedimentului urinar, raportat la debitul urinar măsurat prin colectarea urinii pe o perioadă de 12 ore, a fost simplificată de Hamburger, care a propus o tehnică cu colectare a urinii pe un interval de 3 ore şi exprimarea rezultatelor/minut, după următorul protocol: pacientul urinează la trezire, golindu-şi cît mai complet vezica; după 3 ore de repaus la pat urinează din nou şi urina este colectată măsurîndu-i-se exact volumul, din care se calculează debitul urinar. Rezultatul numărării la cameră a urinii concentrate 1/10 se multiplică cu 10 şi cu valoarea debitului urinar, obţinînd astfel cantitatea de elemente figurate eliminate/min. Se consideră că în urina normală se elimină maximum 1 000 hematii/min (după M. Legrain 5 000 hematii/min), maximum 2 000 leucocite/min (după M. Legrain 10 000 leucocite/min) şi 1—3 cilindri/minut. Eliminarea de peste 5 000 hematii/min caracterizează hematuria patologică microscopică; la peste 300 000 hematii/min apare hematuria macroscopică. O leucociturie superioară celei de 5 000/min este patologică. Întrucît eliminările elementelor figurate sînt independente de diureze, exprimarea cea mai exactă ar fi cea raportată la debitul urinar. În practică, însă, colectarea cu exactitate a volumului urinar pentru a stabili cît mai precis debitul urinar este dificilă; pacientul fie îşi goleşte incomplet vezica, fie nu controlează timpul cu exactitate, fie nu păstrează repaus între cele două micţiuni. Întrucît determinarea din urină nativă raportată la unitatea de volum urinar este grevată de mult mai puţine erori este preferată astăzi în investigaţia urinară curentă.

Analiza calitativă a sedimentului urinar conduce la individualizarea unor importante semne.

ELIMINAREA DE CELULE EPITELIALE

Se constată şi în urina subiecţilor sănătoşi. Celulele provin din stratul superficial al căilor excretorii: celule mari pavimentoase, scuamoase: poliedrice şi celule „în umbrelă“ sau „în rachetă“, de provenienţă vezicală; fie din rinichi sau din straturile profunde ale epiteliului căilor excretorii, avînd aspect de celule mici, rotunde sau poligonale, cu nucleu mare și citoplasmă granulară. În practică nu se efectuează un studiu sistematic al celulelor epiteliale prezente în urină, așa încît interpretarea semiologică a prezenței lor este dificilă (75).

LEUCOCITURIA — PIURIA

Urina normală conține o proporție mică de leucocite, cel mult 5/cîmp microscopic, maximum 10/mm³, cu debit urinar sub 5 000/min. Leucocituria patologică se definește după criteriul cantitativ (valori superioare celor maxime fiziologice) și după criteriul calitativ. Leucocitele prezente, în mod normal, în urină au formă normală și structură conservată, fiind dispuse izolat în cîmpul microscopic (fig. 3.1). În urinile alcaline, leucocitele suferă alterări morfologice ca urmare a fermentației amoniacale, fiind dificil a li se recunoaște elementele structurale și pierzîndu-și mobilitatea. În condiții patologice, leucocitele apar grupate, dispuse în placarde și sînt parțial sau complet degradate, în care caz iau aspectul de piocite. Leucocituria cantitativ marcată, constituită din leucocite degradate, realizează piuria.

Diagnosticul leucocituriei și al piuriei include: observarea unei urini tulburi de la emisie, ce nu se clarifică prin fierbere (care redizolvă urații) si nici prin acidifiere cu acid acetic (care redizolvă fosfații); diferențierea de chilurie (urină lactescentă, cu suprafață lucioasă, conținut de grăsimi cu formă moleculară și fibrinogen), lipiduria (urină care conține picături de grăsime, asociată frecvent cu proteinurie), spermaturie (aspect filant), contaminarea cu leucocite de proveniență genitală; identificarea prin examen microscopic al urinii native (leucocite „în masă“) sau centrifugate; precizarea originii leucocituriei prin urmărirea aspectului urinii după cîteva ore de la emisie; efectuarea probei celor 3 pahare; cercetarea unor detalii morfologice ale leucocitelor. O urină tulbure la emisie, care după cîteva ore se limpezește prin depunerea puroiului la fundul vasului indică o inflamație acută supurativă vezicală; o urină tulbure la emisie, care după cîteva ore formează depozit abundent fără a se clarifica indică proces inflamator renal sau inflamație vezicală cronică cu stază. Efectuarea probei celor trei pahare, punînd bolnavul să urineze fracționat, recoltînd în vase diferite urina de la începutul, mijlocul și sfîrșitul micțiunii, permite a considera leucocituria de cauză uretrală anterioară cînd urina e tulbure în primul vas și limpede în următoarele, leucocituria de cauză vezicală sau urinară înaltă cînd urina e tulbure în toate cele

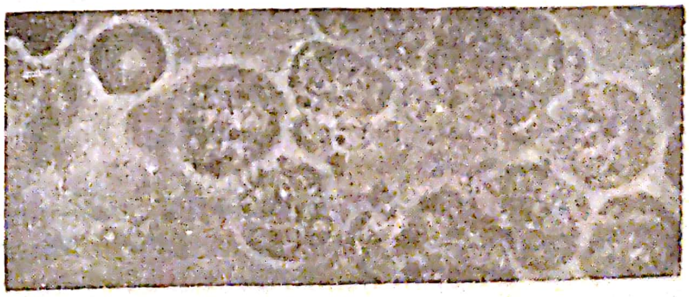


Fig. 3.1. Leucocite în sedimentul urinar (×400).

3 vase, leucocituria de cauză uretrală posterioară și prostatică dacă urina este tulbure numai în ultimul vas. Examinarea unor detalii ale leucocitelor permite uneori observarea unor leucocite „scînteietoare“ *(glitter-cells* sau *motility-cells)* granulocite cu nucleu rotunjit, ale căror granulații citoplasmatice au mișcare browniană intensă, denumite celule Sternheimer-Malbin și considerate mult timp ca semn caracteristic pentru pielonefritele cronice. De fapt acest aspect este prezent în condițiile urinilor hipoosmolare, chiar în afara pielonefritelor cronice. Fenomenul este mai ușor sesizabil prin examinarea la microscopul cu contrast de fază. Un element deosebit de important pentru diagnosticul „topografic“ al leucocituriei îl reprezintă coexistența în sedimentul urinar a cilindrilor leucocitari, care indică originea renală a leucocitelor prezente în urină. Leucocituria exprimă, de obicei, procese infecțioase sau inflamatorii ale căilor urinare joase, nefropatii tubulo-interstițiale acute sau cronice. Poate fi prezentă însă și în cursul unor afecțiuni glomerulare (sindrom nefrotic, afectarea renală din LED), în boli renale vasculare, în „boala de rejet“ a transplantului renal. Leucocituria poate fi întîlnită și în inflamații ale căilor genitale (prostatită, veziculită) sau prin poluarea urinei dacă nu este corect colectată, cu leucocite din inflamații și secreții vaginale.

CILINDRURIA

Cilindrii sînt formațiuni realizate prin precipitarea unei trame oromucoide de proteină Tamm-Horsfall mulîndu-se în lumenul tubular. Precipitarea depinde de concentrația urinară a mucoproteinei, ph acid, osmolaritatea urinii, prezența anumitor substanțe în urină și probabil și de alți factori încă necunoscuți sau puțin studiați. Majoritatea cilindrilor se formează în porțiunile distale ale nefronilor (ph urinar mai acid, osmolaritatea urinară mai mare).

Examinarea sedimentului urinar pentru evidențierea cilindrilor se face preferențial după centrifugarea urinii și utilizînd microscopul cu contrast de fază.

Din punct de vedere morfologic se disting:

— cilindri hialini, constituiți exclusiv din proteina Tamm-Horsfall care au formă alungită cu capete efilate, sînt translucizi și pot fi găsiți în cantități mici în urina subiecților normali, în condiții de febră, efort, administrare de diuretice, utilizare de substanțe iodate de contrast. Apar în cantități crescute în majoritatea bolilor renale;

— cilindri granuloși: au incluziuni diverse pe matricea proteică, care pot fi de natură celulară (celule tubulare degradate, fragmente celulare) sau necelulară (granule protidice, lipidice), realizînd cilindri fin granuloși sau grosolan granuloși. Acest tip de cilindri este constatat în majoritatea nefropatiilor glomerulare cronice, în nefropatii interstițiale, în unele boli extrarenale. Prezența lor a fost semnalată, foarte rar, chiar în absența oricărei afectări renale;

— cilindri grășoși, constituiți din lipoizi, avînd pe suprafață picături mici de grăsime (colorabile în roșu cu Sudan III); sînt caracteristici pentru sindromul nefrotic, coincidenți cu proteinuria masivă. Asemenea cilindri se produc foarte rar în nefropatii fără proteinurie.

— cilindri fibrinoși, alb opaci, care sînt constituiți din fibrină și apar în unele glomerulopatii acute;

— cilindri pigmentari, care conțin Hb, mioglobină, bilirubină;

— cilindri celulari, care sînt reprezentați de trei tipuri distincte: a) cilindri epiteliali, formați din celule epiteliale tubulare descuamate (care apar în urină în cursul nefropatiilor tubulo-interstițiale acute, rejetul acut al transplantului renal, necroza papilară la diabetici și în glomerulonefrite, în asociere cu alte tipuri de cilindri); b) cilindri leucocitari (fig. 3.2) formați din leucocite fixate pe trama muco-proteică, identificabili datorită nucleului polilobat al neutrofilelor; apar în pielonefrita acută, rejetul acut al transplantului renal, nefropatia lupică, nefropatii interstițiale acute, mai rar în glomerulopatii acute; ei certifică originea renală a unei leucociturii. Uneori se diferențiază cu dificultate de cilindri epiteliali;

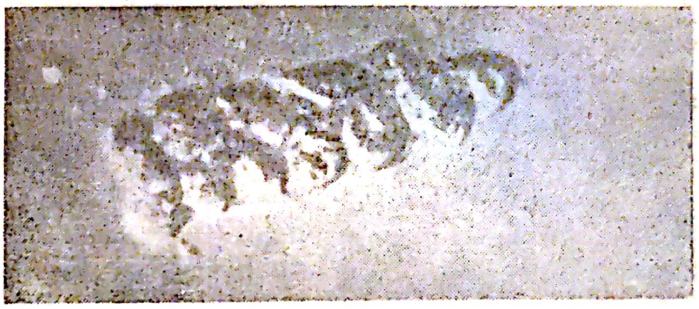


Fig. 3.2. Cilindri leucocitari (×125; micr. interferență).

— cilindri hematici (eutrocitari) care sînt formați prin înglobarea de hematii intacte sau degradate în trama muco-proteică și au o colorație rozată sau roșcată. Ei atestă originea renală a unei hematurii. Sînt considerați caracteristici pentru nefropatiile glomerulare (GNDA, GND subacută; nefropatia lupică), endocardita bacteriană, HTA malignă, unele nefropatii tubulo-interstițiale cu leziune glomerulară asociată;

— cilindri ciroși, care se produc prin degenerescența cilindrilor granuloși sau celulari, și au un aspect omogen și dimensiuni mai mari, ca urmare a stazei prelungite în lumenul segmentelor distale tubulare;

— cilindri „groși“ *(larges)*, care se formează în tubii colectori dilatați ai bolnavilor aflați în stadii terminale de insuficiență renală (92). Pot apărea, uneori, în faze de reluare a diurezei din evoluția unei IRA (67).

HEMATURIA

Hematuria, eliminare de sînge prin urină, cu sau fără colorare sanguinolentă a urinii, este frecvent întîlnită în cursul a numeroase afecțiuni ale aparatului uro-genital, precum și în afecțiuni extrauro-genitale.

Aspectul urinii este variabil, în funcție de cantitatea de sînge prezentă în urină. Hematuria microscopică, care nu modifică aspectul normal al urinii, este produsă de cantități mici de sînge ce nu pot fi detectate decît prin examenul microscopic sau prin teste chimice. În acest caz, în 24 de ore se elimină pînă la 150 000—200 000 hematii, ceea ce corespunde la examenul sedimentului urinar (cu o mărire de 400 ori) la 3—4 hematii pe cîmp sau la mai mult de 1 500 hematii/min în testul Addis. Un număr de 1—2 hematii pe cîmp se poate întîlni și în condiții normale; el poate crește după exerciții fizice, poziție lordotică prelungită sau traumatisme minore în regiunea rinichilor.

Hematuria macroscopică apare la eliminarea de peste 300 000 hematii/min sau în prezența a cel puțin 0,5 ml sînge/l urină. Ea modifică atît culoarea urinii, cu nuanțe de roz-roșu-brun (neexistînd o proporționalitate directă între culoarea urinii și masivitatea hematuriei), cît și transparența, urina devenind tulbure în grade variate, spre deosebire de urina roșie limpede din hemoglobinurie și din unele porfirii sau de cea colorată de alte substanțe. Ea se diferențiază de alte urini hipercrome: hemoglobinuria, mioglobinuria, porfirinuria, colinuria, uricozuria, betainuria, alcaptonuria, eliminarea de fenolftaleină (din purgative) etc., utilizînd tehnici specifice fiecărui pigment sau colorant, și de uretroragie, în care sîngerarea persistă și între micțiuni.

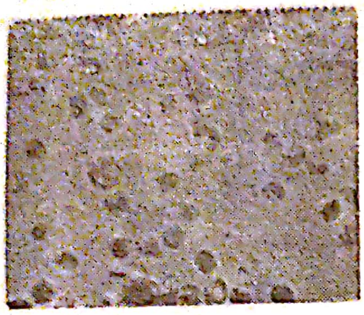


Fig. 3.3. Hematii și rare leucocite în sedimentul urinar (×400; micr. optică).

Lăsată cîtva timp într-un vas transparent, urina hematurică depune un sediment roșiatic, în care se pot găsi uneori cheaguri moi, neregulate, uneori filiforme, cînd reprezintă mulaje ale ureterului sau uretrei. Uneori hematuria poate fi asociată cu o piurie, în care caz sedimentul urinar în vas are aspect purulent, cu striuri hematice, iar în urina supernatantă se pot distinge două straturi, unul hematic și altul gleros.

Etiologie și patogenie. Hemoragia care provoacă hematuria poate avea cauze dintre cele mai diverse. O clasificare etiologică distinge două grupe mari de hematurii: hematuriile urologice și cele de alte cauze.

1. *Hematuriile urologice,* care constituie grupa cea mai numeroasă (circa 70% din hematurii), pot avea diferite cauze:

— Inflamații bacteriene: pielonefrite, papilite necronice, cistite, prostatite, uretrite și uretro-trigonite, tuberculoză uro-genitală, procese inflamatorii de vecinătate (apendicită, salpingită, pelvi-peritonită) cu penetrație ureterală sau vezicală, supurații perirenale.

— Tumori renale (hipernefrom, nefroblastom), ale sistemului pielocaliceal și ureterelor (uroteliome), ale vezicii, prostatei (adenom, carcinom) și veziculelor seminale, ale uretrei (papiloame și condiloame uretrale), hemangioame.

— Litiază renală, ureterală și vezicală.

— Traumatisme accidentale sau instrumentale: contuzii, rupturi renale ureterale, vezicale, ureterale; corpi străini ureterali sau vezicali, coit forțat; o hematurie poate surveni *a vacus*, după un cateterism evacuator, prea rapid și prea complet al unei vezici în retenție.

— Procese obstructive: stenoze ureterale cu hidronefroză, megaureter, obstacole infravezicale (adenom de prostată, stricturi uretrale), diverticuli vezicali sau uretrali.

— Boli chistice renale: boală polichistică, chisturi medulare, chisturi solitare, chisturi caliceale.

— Parazitoze reno-urinare: bilharzioză (ouă de *Schistosoma haematobium* în urină) echinococoză, armoeloiază cu *E. histolitica* în urină.

— Alte cauze: cistită postiradiere, endometrioze, venectazii endovezicale ş.a.

2. *Hematuriile de alte cauze decît cele urologice* pot apare în:

— Boli predominant inflamatorii ale parenchimului renal: toate formele de glomerulonefrită acută şi cronică, sindrom Goodpasture, nefropatii interstiţiale şi vasculare, nefropatii din boli de colagen (LED poliarterită nodoasă etc.), diabet, gută, amiloidoză, nefropatii gravidice, nefropatii ereditare (sindrom Alport, granulomatoză Wegener, leziuni glomerulotubulare în şocul de diverse etiologii), în cursul unor boli infecţioase: septicemii, angine, scarlatină, erizipel, mononucleoză infecţioasă, infecţii de focar, endocardită bacteriană subacută, malarie, variolă, reumatism articular acut ş.a., în intoxicaţii cu substanţe şi medicamente nefrotoxice: fosfor, mercuriale, arsenic, plumb, terebentină, tetraclorură de carbon, crezoli, alcool etilic etc.

— *Hematuria produsă de medicamente,* deşi de importanţă mai redusă faţă de hematuriile de alte cauze, poate fi întîlnită în cursul administrării a numeroase medicamente, ceea ce impune cu această posibilitate etiologică să nu fie niciodată neglijată. În tabelul 3.1 sînt prezentate principalele medicamente ce pot provoca uneori hematurii.

Mecanismele patogenice prin care medicamentele provoacă o hematurie sînt diferite: inhibiţia unor factori ai coagulării (anticoagulante), inhibiţia competitivă a vitaminei K, precum şi inhibiţia retroabsorbţiei tubulare de acid uric cu posibilă formare de calculi uretici (dicumarinice şi indandione), cristalizare şi precipitare în tubii renali (sulfamide de tip sulfatiazol şi sulfadiazină), producerea unei endoangeite obliterante în vase mici (sulfaurazol), reacţii alergice cu nefrite proliferative, leziuni tubulare şi vasculare (Penicilina, Meticilin, HIN, PAS) sau infiltraţii edematoase cu hemoragii peteşiale în mucoasa căilor urinare (Penicilina G), leziuni toxice predominant tubulare (Kanamicina, Neomicină, Polimixină B, Colistin, Streptomicină), glomerulare (Amfotericină B, săruri de aur) sau interstiţiale (pirazolonice, indometacina), derivaţi paraaminofenolici ca fenacetina). Dintre citostatice primul loc îl ocupă cilofosfamida, care în unele cazuri provoacă o cistită cu hematurie, ce poate apare în primele zile după o administrare i.v. sau tardiv, uneori după cîteva luni, după administrarea orală; dacă administrarea este continuată mai îndelungat, cistita se agravează, cu formare de ulcere şi necroze ale mucoasei.

În cursul folosirii unor psihotrope combinate (clorpromazin, amitriptilin şi triflupromazin) a fost semnalată apariţia unei atonii vezicale, în cursul căreia suprasolicitarea mecanică a peretelui vezical poate fi responsabilă de producerea unei macrohematurii (Egger).

— *Embolii şi tromboze* în sistemul arterial renal, infarct renal, tromboză a venelor renale, anevrisme sau stenoze arteriale renale, stază cardiacă.

Tabelul 3.1

Medicamente ce pot provoca hematurie

(Egger B., Therap. Woche, 1978, 28, 4 029)

I. *Anticoagulante și fibrinolitice*
  1. Heparină și heparinoide
  2. Derivați cumarinici și indendionici
  3. Fibrinolitice
    directe: Streptokinaza, urokinază
    indirecte: derivați de acid nicotinic,
      derivați de sulfonil uree,
      pirogini, steroizi anabolizanți
      hormoni, amine activ circulatorii

II. *Chimioterapice, antibiotice și tuberculostatice*
  1. Sulfamide din prima generație (care pot precipita cristalin în tubii renali)
  2. Penicilină
    Meticilină
    Kanamicină
    Neomicină
    Paramomicină
    Polimixină B
    Colistină
    Streptomicină
    Amfotezicină
  3. HIN, PAS

III. *Analgetice și antireumatice*
  1. Derivați de acid salicilic
  2. Derivații de p-aminofenol (fenacetină ș.a.)
  3. Derivați pirazolonici
  4. Indometacin
  5. Săruri de aur
  6. Colchicina

IV. *Citostatice*
  1. Ciclofosfamida (cistita produsă de Endoxan)
  2. 6-Mercaptopurina

V. *Glicocorticoizi*

VI. *Tireostatice*
  Propiltiouracil

VII. *Antihelmintice*
  1. Piperazina
  2. Santonina
  3. Thiabendezol

VIII. *Medicamente psihotrope*

IX. *Barbiturice*

X. *Dezinfectante urinare*
  1. Urotropină
  2. Acid mandelic și sărurile sale.

— *Boli ale sîngelui și organelor hematopoetice:* a) sindroame hemoragice prin coagulopatii (hemofilie, hipoprotrombinemie, deficite de alți factori ai coagulării, fibrinoliză, CID; trombocitopatii și trombocitemii; vasculocapiloropatii: purpura Schönlein Henoch, telangiectazia Rendu-Osler; tratamente cu anticoagulante și fibrinolitice (hematuria asociată cu folosirea de anticoagulante poate fi însă datorită și unui neoplasm ocult); b) leucoze acute și cronice; c) anemii hemolitice (siclemie); d) limfoame.

— *Cardiopatii congenitale cianotice* (prin leziuni hipoxice glomerulare).

— *Tulburări reflexe ale permeabilității glomerulare* în răcire, exsicoză.

— *Exerciții fizice intense,* sporturi de performanță, marșuri (eritrociturie de marș).

— În cazuri rare a fost descrisă o *hematurie prin alergie bacteriană* a tractului uro-genital.

Ca frecvență, hematuriile apar mai frecvent în litiază (20%), neoplasme renale (10%), uretrite și uretrotrigonite (15%), infecții urinare acute (10%); adenomul de prostată (10%).

Simptome asociate. În numeroase cazuri hematuria este asociată și cu simptome ale bolii de bază reno-urinare sau extrarenale. În raport cu boala cauzală și cu sediul hemoragiei, hematuria poate avea unele particularități utile pentru diagnosticul etiologic.

În litiaza reno-ureterală hematuria apare datorită migrării unui calcul sau poate fi reziduală. În primul caz ea poate precede uneori colica renală sau deveni aparentă în cursul sau după colică și poate fi microscopică sau macroscopică, uneori și cu mici cheaguri. Hematuria reziduală, de origine mecanică, este provocată de iritația și congestia produsă, de obicei, de un calcul pielic, indiferent de dimensiuni, apare mai ales după mers, transport în vehicule care zguduie, eforturi, este de scurtă durată, dispare prin repaus și recidivează frecvent.

În litiaza vezicală este caracteristică uneori întreruperea bruscă, în cursul micțiunii, a jetului urinar.

În tumori, hematuria survine în pînă la 70% din neoplaziile renale și în 75—95% din tumorile pielo-ureterale, în care reprezintă simptomul conducător. Ea constituie uneori primul sau unicul semn și poate avea diverse caractere: spontană, repetată, abundentă sau slabă — intensitatea ei fiind paralelă cu gradul și stadiul tumorii —, izolată sau asociată cu alte semne și simptome. Ea este, de obicei, nedureroasă, dar se poate însoți și de dureri sau colici provocate de cheaguri obstructive, cu aspect vermiform, care sînt de origine reno-ureterală. În tumorile renale, hematuria apare mai ales cînd acestea comunică cu calicele și bazinetul. Efracția sistemului caliceal de către tumoare se poate manifesta printr-o hemoragie masivă, bruscă, adesea neînsoțită de dureri, ce se poate opri pentru o perioadă mai lungă, în care persistă o hematurie microscopică. Particulele ce se găsesc în urină pot fi de natură sanguină (cheaguri) sau fragmente tumorale.

În tumorile vezicale hematuriile sînt variabile ca intensitate, uneori separate de intervale fără prezență de sînge în urină, iar în urină se pot descoperi particule tumorale; celelalte simptome sînt dependente de sediul tumorii.

În tuberculoza reno-urinară, hematuria poate fi uneori manifestarea de debut, de intensitate variabilă, capricioasă, nemodificată de repaus; asociată cu un număr crescut de leucocite (piurie precoce), pledează pentru o tuberculoză renală. În faza de stare, hematuriile sînt rare.

În glomerulonefrite, hematuria macro- dar mai ales microscopică este frecventă, de obicei neînsoțită de durere. În glomerulonefritele acute, hematuria apare de obicei la cîteva zile după debut, poate avea variații mari de intensitate, de la eritrociturie microscopică pînă la colorația și aspectul urinii de „spălătură de carne“ sau colorație roșie închisă, sanguinolentă.

În nefritele cronice, hematuria apare sau în cadrul unui episod acut sau într-un puseu hipertensiv; au fost descrise unele forme cu hematurii mai importante (nefrite cronice hematurice).

În boala polichistică renală, hematuria, uneori precoce, poate fi abundentă, cu evoluție capricioasă, provocînd uneori prin obstrucția cu cheaguri a ureterului dureri de tip colică. Palparea rinichilor măriți bilateral contribuie la stabilirea diagnosticului.

Alte situații în care asocierea unei hematurii cu alte manifestări clinice poate sugera anumite boli, sînt prezentate în tabelul 3.2.

Tabelul 3.2

Situații în care asocierea unei hematurii cu o altă manifestare clinică sugerează o anumită boală

Manifestare clinică	Boală posibilă
Spută hemoptoică	Sindrom Goodpasture
Purpură	Purpură Schönlein-Henoch
Artrită	L.E.D., granulomatoză Wegener, vasculite imune
Surditate	Sindrom Alport
Sufluri cardiace	Endocardită (acută, subacută)
Febră, scădere ponderală	Tumori, tuberculoză, endocardită
Aritmii cardiace, semne de ateroscleroză generalizată	Embolii renale

În unele cazuri, hematuria, adesea abundentă, nu se însoțește de nici un alt simptom și nu poate fi raportată la o cauză obiectivă. Denumită esențială, această hematurie constituie 2—5% din totalitatea hematuriilor.

Prin abundența ei, hematuria poate avea caracter de urgență, asemenea situații fiind întîlnite îndeosebi în: tamponada vezicală hemoragică, unele nefrite acute, hematurii traumatice, boli de sînge.

Examenul clinic al bolnavului hematuric, indispensabil, aduce adesea informații valoroase pentru elucidarea cauzei și sediului hemoragiei. El permite identificarea de semne ale unor boli care provoacă hematuria și culegerea de date relative la caracterele principale ale acesteia.

Anamneza, pe lîngă descoperirea posibilă a o serie de factori etiologici, trebuie să aducă răspunsul și la cîteva întrebări:

— Hematuria a fost sau nu însoțită de durere? Durerile lombare sugerează o origine renală sau pielo-caliceală, durerile la micțiuni o origine vezicală, durerea sub formă de colică pledează pentru o obstrucție ureterală (calcul, cheag, fragment tumoral). Absența durerii, eventualitate mai frecventă, trebuie să sugereze prezența (neobligatorie) a unei tumori și să impună efectuarea tuturor explorărilor paraclinice necesare pentru confirmarea sau îndepărtarea acestei supoziții.

— Urina conține sînge coagulat? Răspunsul aduce informații cu privire la intensitatea hemoragiei și unele indicații privind atitudinea terapeutică.

Prezența de sînge coagulat exprimă o hemoragie abundentă, care dacă se continuă poate sugera necesitatea evacuării vezicii pentru a evita o retenție prin tamponadă vezicală progresivă. Aspectul vermicular al cheagurilor indică originea renală a sîngerării și proveniența ei mai probabilă dintr-o tumoare.

— Cînd a fost colorată în roșu urina în raport cu micțiunea? la început, la sfîrșit sau în totalitate? Apariția de sînge sau a colorației roșii la începutul micțiunii indică o origine la nivelul uretrei anterioare, colorația predominant terminală sugerează ca origine uretra posterioară sau colul vezical, iar o hematurie totală poate avea ca sediu vezica, ureterul sau rinichiul. Răspunsul la această întrebare poate fi mai bine precizat decît prin anamneză prin proba celor 3 pahare (Guyon).

Diagnostic. Hematuria se pune ușor în evidență prin folosirea bandeletelor sau pastilelor reactive, cu conținut de ortotoluidină. Datorită proprietăților peroxidazice ale Hb (extra- sau intraeritrocitară), ortotoluidina este transformată într-o substanță de culoare albastră, virajul de culoare fiind foarte rapid (30″); metoda are sensibilitate pentru urini cu densitate mai mare de 1 005 și pentru prezența de minimum 0,15 mg Hb/litru de urină. Se pot produce reacții pozitive în cazul contaminării urinii cu sînge de origine genitală sau cînd flaconul în care s-a colectat urina este contaminat cu hipocloriți (38).

Confirmarea diagnosticului de hematurie se face prin examinarea la microscop a urinii native (recoltată dimineața, din mijlocul jetului urinar), sau după centrifugare 5′ cu 1 500 ture/min. Examenul evidențiază prezența de hematii. Forma, conturul, culoarea, modul de dispunere a hematiilor în cîmpul microscopic, eventuala coexistență a cilindrilor eritrocitari pot furniza date utile pentru diagnosticul „topografic" și chiar etiologic al hematuriei. Prezența unor hematii intacte, bine colorate, dispuse izolat indică o sîngerare uretrală sau contaminarea cu sînge de pe căile genitale. Evidențierea unor hematii decolorate, ratatinate (hematii dismorfe) eventual dispuse în grupe, indică proveniența glomerulară sau din căile urinare înalte. Constatarea concomitentă a cilindrilor eritrocitari indică originea renală (îndeosebi glomerulară) a hematuriei. În unele cazuri, microscopia cu contrast de fază a sedimentului urinar necolorat permite o mai bună diferențiere a elementelor figurate.

Odată confirmată hematuria, devine obligatoriu de stabilit: severitatea, originea, cauza.

În majoritatea situațiilor, urinile franc hematurice sînt urmarea unor pierderi mici de sînge care nu au consecințe generale. Mult mai rar, o hematurie antrenează răsunet clinic general prin abundența sau/și durata ei. Precizarea sediului sîngerării se face inițial prin examene simple: proba Guyon (proba celor 3 pahare), cercetarea prezenței de cheaguri și a caracterului lor, examinarea sedimentului urinar pentru evidențierea unor semne asociate. Proba Guyon — efectuată prin colectarea urinii din momente diferite ale unei micțiuni în vase separate — permite precizarea sediului uretral, prostatic sau din colul vezical al unei sîngerări, cînd hematuria apare numai în vasul în care bolnavul a urinat la începutul micțiunii (hematuria inițială), a originii vezicale în cazul hematuriei terminale, a originii renale sau vezicale în cazul hematuriilor totale (hematurie prezentă în urina din toate cele trei vase) fără sau cu intensificare terminală (sîngerările vezicale masive putînd determina și hematurie totală). Cheagurile reprezintă un element util în diagnosticul unei hematurii, prezența lor fiind în general indicatorul unei leziuni la nivelul căii excretorii. Cheaguri multe, moi, alungite, colorate roșu-închis apar în hemoragii renale și bazinetale; cheaguri mici, moi, neregulate, colorate roșu mai deschis apar în hemoragiile de origine vezicală; cheaguri mari, de culoare roșu-viu sugerează hemoragie uretrală. Simptomele asociate cu hematuria pot fi orientative pentru diagnosticul etiologic al hematuriei. Durerea de tip colică nefretică asociată hematuriei indică o cauză pieloureterală, cu mare probabilitate litiaza. Durerea perineală asociată hematuriei indică o posibilă afecțiune prostatică. Lombalgia bilaterală, febra și piuria pot indica fie o pielonefrită, fie o tuberculoză renală. Coexistența unor tulburări de micțiune, cu eventuală cistalgie, sugerează o afecțiune a vezicii urinare: cistită hemoragică, litiază vezicală, tumoare. Piuria într-o urină acidă, asociată unei hematurii cu cheaguri mici, filiforme reprezintă o asociere cvasipatognomonică pentru tuberculoza renală (19, 20). Hematuria asociată cu cilindri eritrocitari este foarte caracteristică pentru nefropatiile glomerulare.

O importanță diagnostică poate avea și o proteinurie asociată. Sub 0,5 g/24 de ore proteinuria la adult este expresia unor leziuni glomerulare mici iar peste această cantitate se pot bănui leziuni glomerulare importante.

Caracterul evolutiv al hematuriei poate da unele indicații diagnostice. Hematuria intermitentă, instalată brusc, aparent fără cauză, de durată scurtă (1—2 zile), dispărînd brusc și reapărînd pe neașteptate, așa-zisa hematurie „capricioasă“, ridică mare suspiciune de cancer renal. Hematuria permanentă poate indica o boală extrarenală cu anomalii de hemostază, hematuria evoluînd paralel cu boala cauzală și putînd dispare odată cu remisiunea sau vindecarea acesteia, sau o nefropatie în cursul căreia hematuria este un simptom: boli glomerulare acute și cronice, nefropatii tubulo-interstițiale, tbc., litiază, neoplasme și foarte frecvent boli urologice.

În multe cazuri, investigarea unei hematurii necesită efectuare de examene complementare. Acestea sînt în general următoarele:

— Examene urologice endoscopice, indicate în cazurile în care, în prezența unei hematurii nerenale, examenele radiologice au fost negative sau în care anamneza pledează pentru o afecțiune a căilor urinare inferioare. Endoscopia și/sau separarea urinilor prin cateterism uretral permite uneori depistarea unei afecțiuni unilaterale.

— Examene sonografice și urografice. Ecografia este indicată în primul rînd în hematuriile de natură parenchimatoasă renală, asimptomatice, iar urografia în hematuriile nerenale, în care permite o elucidare a diagnosticului în mai mult de 60% din cazuri.

— Puncția biopsie-renală, recomandată rareori, ca de exemplu în prezența unei macrohematurii intermitente cu examene urologice negative și examen urinar necaracteristic unei boli parenchimatoase renale, în care se descoperă adesea modificări histologice tipice pentru o nefrită IgA.

În mod excepțional, mai pot fi folosite și alte explorări: angiografie (în unele tumori renale), electroforeza hemoglobinei (necroză papilară în anemia hepanocitară).

Situațiile în care în pofida unei investigații complexe nu se decelează nici o cauză pentru hematurie, devin din ce în ce mai rare, aceasta fiind

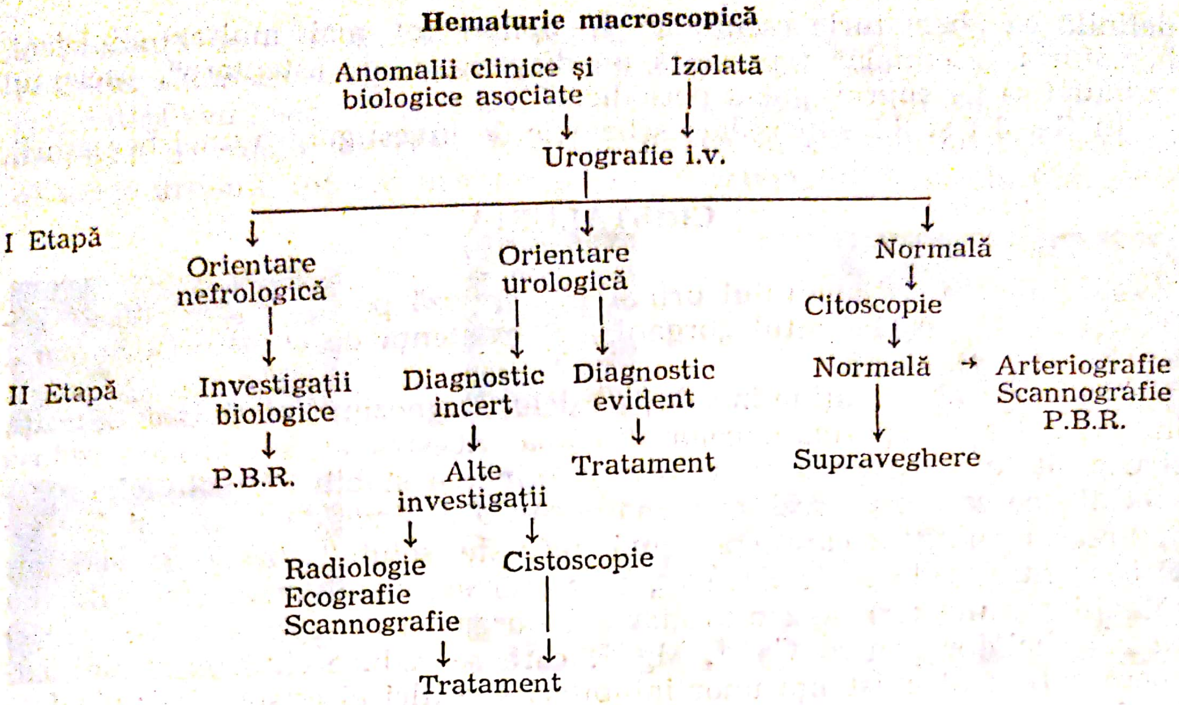

Hematurie macroscopică
Anomalii clinice şi biologice asociate
Izolată
Urografie i.v.
I Etapă
Orientare nefrologică
Orientare urologică
Normală
Citoscopie
II Etapă
Investigaţii biologice
Diagnostic incert
Diagnostic evident
Normală
Arteriografie
Scannografie
P.B.R.
P.B.R.
Alte investigaţii
Tratament
Supraveghere
Radiologie
Ecografie
Scannografie
Cistoscopie
Tratament

Fig. 3.4. Schema de investigare a unei hematurii macroscopice.

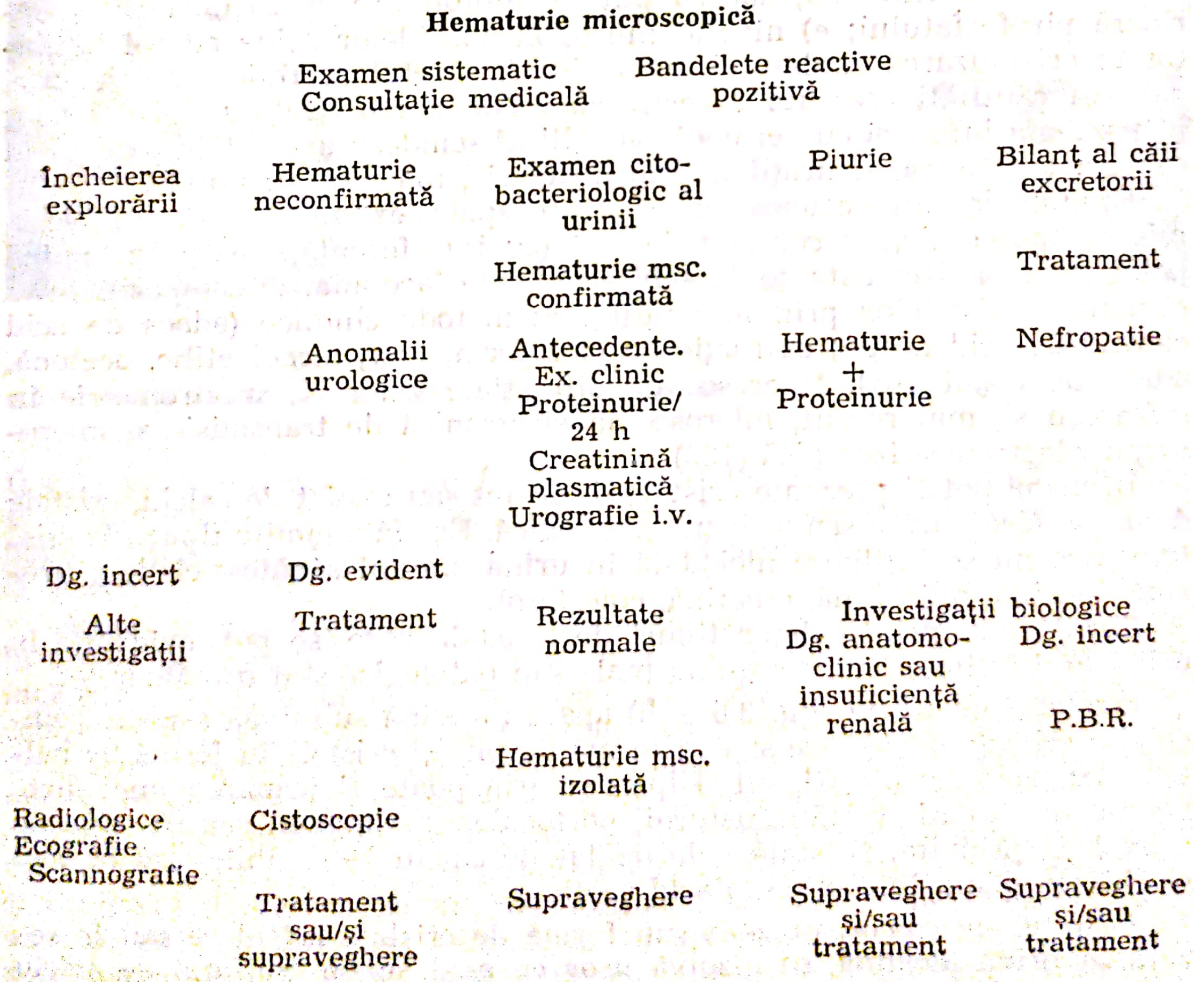

Hematurie microscopică
Examen sistematic
Consultaţie medicală
Bandelete reactive pozitivă
Încheierea explorării
Hematurie neconfirmată
Examen cito-bacteriologic al urinii
Piurie
Bilanţ al căii excretorii
Hematurie msc. confirmată
Tratament
Anomalii urologice
Antecedente.
Ex. clinic
Proteinurie/ 24 h
Creatinină plasmatică
Urografie i.v.
Hematurie + Proteinurie
Nefropatie
Dg. incert
Dg. evident
Alte investigaţii
Tratament
Rezultate normale
Investigaţii biologice
Dg. anatomo-clinic sau insuficienţă renală
Dg. incert
P.B.R.
Hematurie msc. izolată
Radiologice
Ecografie
Scannografie
Cistoscopie
Tratament sau/şi supraveghere
Supraveghere
Supraveghere şi/sau tratament
Supraveghere şi/sau tratament

Fig. 3.5. Schema de investigare a unei hematurii microscopice.

definită ca „hematurie esențială“. În opinia tot mai multor clinicieni, hematuria „esențială“ reprezintă un diagnostic „de așteptare“, pacientul trebuind să fie supravegheat periodic.

În fig. 3.4 și 3.5 sînt redate schemele de investigare a unei hematurii.

CRISTALURIA

Examinarea sedimentului urinar evidențiază pe lîngă prezența de celule și cilindri (sedimentul „organizat“) existența de cristale (sedimentul „neorganizat“).

Urina normală conține în soluție calciu, magneziu, fosfați oxolați, urați, în concentrații superioare celor din apă. Acestea au solubilitate redusă și capacitate mare de a cristaliza. Menținerea stabilității soluției suprasaturate pe care o reprezintă urina normală depinde de numeroși factori: a) ureea urinară, a cărei prezență mărește solubilitatea cristaloidelor; b) concentrația de Na^+, K^+, Cl^-, care mărește stabilitatea compușilor cu solubilitate mică; c) prezența unor acizi organici (în special acidul citric) cu rol chelator pentru Ca^{++}, Mg^{++}, care se reduce cînd ph urinar coboară sub 5; d) existența unor inhibitori specifici ai cristalizării: pirofosfatul anorganic și un compus acid cu greutate moleculară mică și structură încă neidentificată, dar cu putere inhibitoare a cristalizării superioară pirofosfatului; e) nivelul mucopolizaharidelor acide cu rol inhibitor în cristalizarea oxalatului de calciu; f) nivelul excreției de acid uric, care în cantități crescute favorizează cristalizarea oxalatului de calciu; g) prezența infecției cu germeni capabili să scindeze ureea (136); h) pH-ul urinar: la pH scăzut urații trec în acid uric, mai puțin solubil.

Cristaluria se cercetează în urina proaspătă, examinarea făcîndu-se la microscopul optic, cu contrast de fază (cu interferență) sau/și cu lumină polarizată. În circumstanțe deosebite se poate face analiza compoziției sau structurii cristalelor prin alte mijloace: metode chimice (adaos de acid clorhidric, acid acetic; extracție cu cloroform, eter, alcool etilic, acetonă, adaos de alcali etc.), fluorescență, difracția razelor X, spectrometrie în infraroșu și, mai recent, microscopia electronică de transmisie și microscopia electronică izotopică (128).

În urină pot fi prezente cristale de fosfat sau oxalat de calciu, cristale de urați, fără a avea semnificație patologică. Există anumite tipuri de cristale care nu se întîlnesc niciodată în urina omului sănătos: cistină, tirozină, leucină, bilirubină, creatină, colesterol.

Caracterele principalelor tipuri de cristale care se pot evidenția în urină în diferite circumstanțe normale sau patologice sînt următoarele:

Oxalatul de calciu (fig. 3.6 a, b) apare în urină sub două aspecte principale: cristale octaedrice sau în formă de plic și cristale în formă de haltere, cu caracter birefrigent. Hiperoxaluria poate fi urmarea unei diete bogate în oxalați (tomate, usturoi, portocale, sparanghel) sau să exprime o oxaloză primară. Cristalele de oxalat de calciu se solubilizează în acid clorhidric și sînt insolubile în acid acetic.

Fosfatul de calciu, prezent sub formă de cristale aciculare sau în rozetă în urina alcalină, se dizolvă ușor cu acid acetic. Sulfatul de calciu formează cristale incolore, aciculare lungi sau prizmatice, foarte solubile în prezența de acid acetic 5%. Nu li se cunoaște semnificația clinică. Fosfatul amoniaco-magnezian (fig. 3.6 c, d) realizează cristale de formă prizmatică sau „penate“ prezente în urina neutră sau slab acidă. Cristalele de fosfat de calciu sau/și de fosfat amoniaco-magnezian apar în condiții de stază urinară, infecții urinare cronice. Carbonatul de calciu (fig. 3.6 e, f) este prezent frecvent sub formă de cristale în urina alcalină, precum și în cea neutră sau slab acidă, avînd formă romboedrică, de „broșă“ sau haltere. Aceste cristale sînt solubile în acid acetic cu formare de bioxid de carbon.

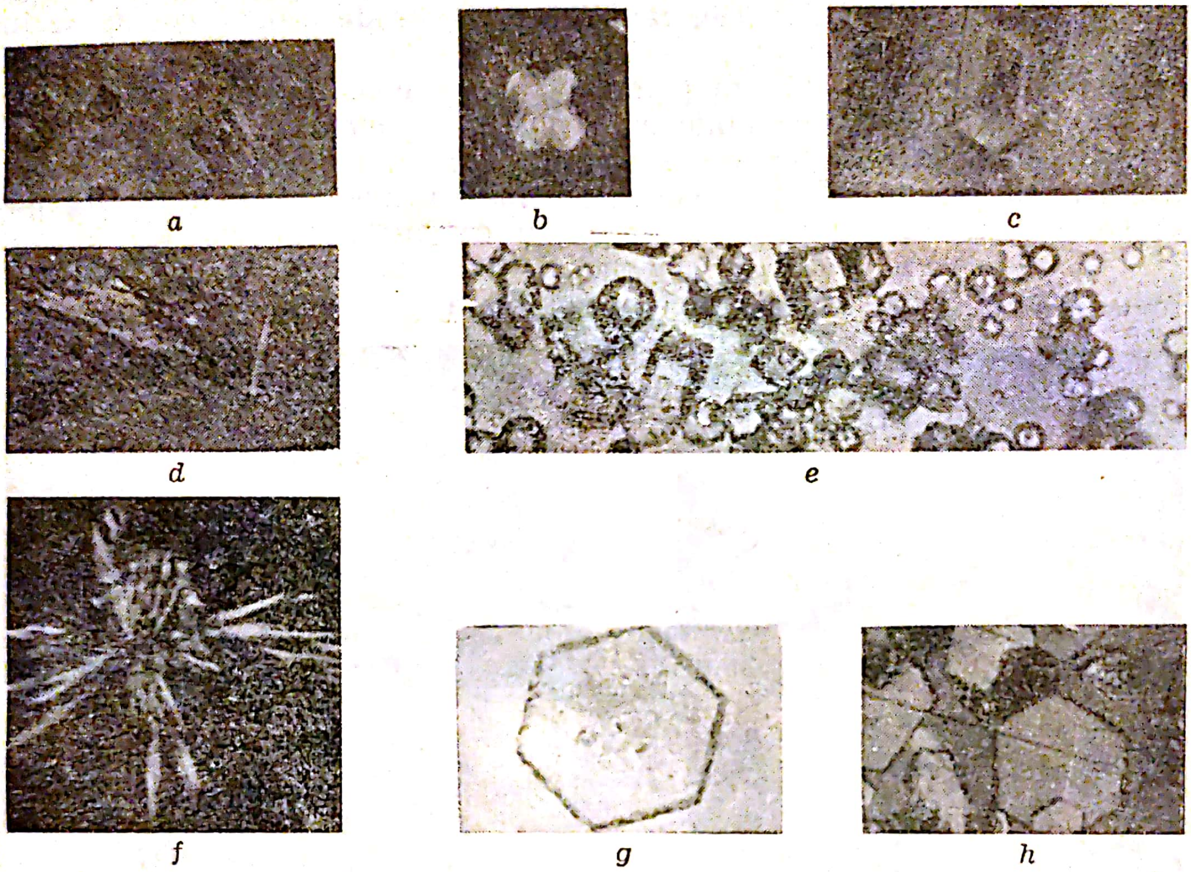


Fig. 3.6. Varietăți de cristale, decelabile în sedimentul urinar:
a, b — oxalat de calciu; *c, d* — fosfat amoniaco-magnezian; *e, f* — carbonat de calciu; *g, h* — cistină.

Acidul uric și urații apar sub formă de cristale ca prizme romboidale în formă de buchet sau răsucite ca rozete și plăci. Se dizolvă ușor prin încălzire la 60°C și au solubilitate redusă în acizi minerali, acid acetic, alcool, eter și acetonă. Cele mai obișnuite tipuri sînt uratul de sodiu și cel de amoniu, existînd și urați de calciu, magneziu, potasiu în cantități mai mici și în general sub formă amorfă, în urinile acide concentrate. Uratul de sodiu apare sub formă de cristale „în buchet“ sau „în mănunchi“, uratul de amoniu cu aspect de coarne cu vîrf ascuțit. Cristalele de acid uric și urați pot fi prezente și în mod normal. Prezența lor în urină coexistă ades cu guta primară sau secundară, în diverse stări cu hiperuricemie, policitemia vera, leucoze, tratamente cu citostatice, iradiere etc.). Cristaluria urică patologică poate fi asociată și cu cilindri uratici.

În diverse stări patologice pot să apară în urină cristale care nu există în mod normal. *Cristalele de cistină* (fig. 3.6 g, h) sînt incolore, cu aspect de plăci hexagonale, insolubile în acid acetic, alcool, acetonă și eter, dar solubile în acid clorhidric și amoniac. Cercetarea cistinuriei se face în urina proaspătă, pentru a evita fermentația amoniacală provocată de bacterii în urina păstrată mai mult timp. Cristalele de cistină pot fi fixate în alcool. Cu excepția cistinuriei familiale, cristale de cistină pot apare în urină și în unele hepatopatii.

Cristalele de tirozină sînt prezente într-o urină acidă, au aspect de „broșă“ (fig. 3.7), sînt solubile în alcali, acid acetic și puțin solubile în alcool, acetonă și eter. Se decelează în urină în stări patologice cu aminoacidurie simptomatică. Cristalele de leucină au aspecte poliedrice (fig. 3.8 a, b) sau sferice, cu benzi radiare sau de buchete neregulate.

Cristalele de acid hipuric (fig. 3.8 c, d) au un aspect stelat, mare solubilitate în eter și semnificație clinică minoră.

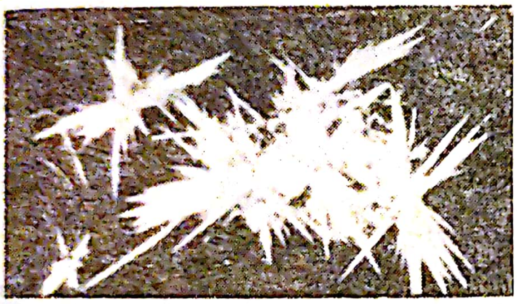


Fig. 3.7. Cristale de tirozină în sedimentul urinar.

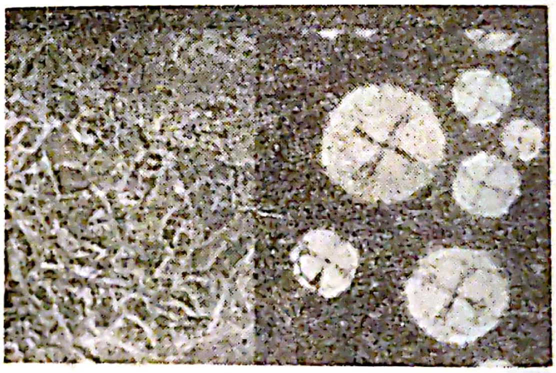
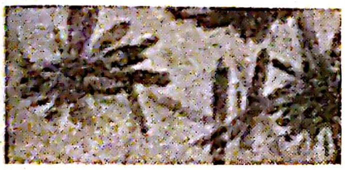
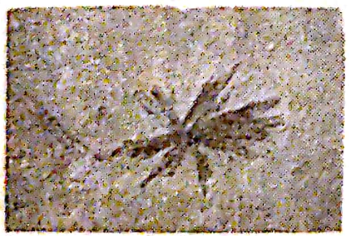


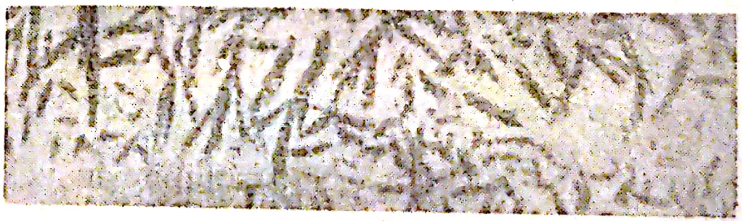
Fig. 3.8 a, b



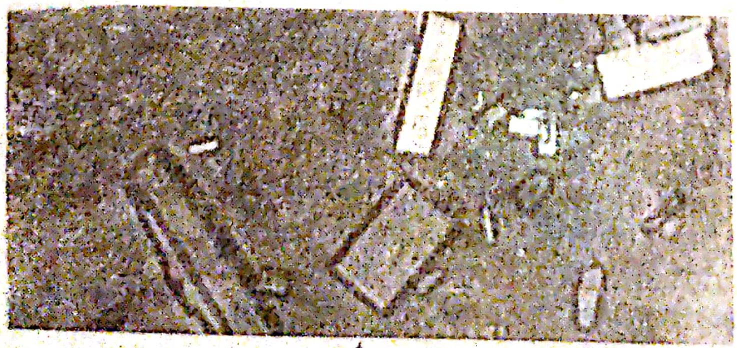
c



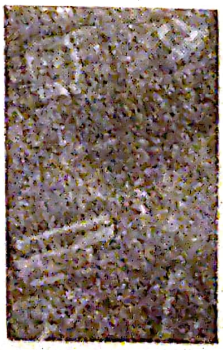
d



e



f



g

Fig. 3.8. Cristale anormale în sedimentul urinar:
a, b — leucină; *c, d* — acid hipuric; *e* — bilirubină; *f* — creatină; *g* — colesterină.

Cristalele de bilirubină (fig. 3.8 e) sînt aciculare, roșii cafenii, în secțiune ortorombică, sînt foarte solubile în cloroform, acizi și alcali, insolubile în eter și alcool.

Cristalele de creatină (fig. 3.8 f) sînt prezente normal la copii în perioada pubertară și nu se mai regăsesc în urina adulților normali. Au formă pseudohexagonală biaxială. Prezența lor în urina adulților se constată în distrofiile musculare, miozite difuze, poliomielite, scleroză laterală amiotrofică.

Cristalele de colesterină (fig. 3.8 g) au aspect de plăci romboidale mari sau prizmatice, în asociere cu sulfatul de calciu. Cristalele de colesterină și esteri de acizi grași se comportă ca și cristale lichide anizotrope, în lumină polarizată dînd aspect de „cruce de Malta“ și uneori îmbracă aspectul de „pălărie chinezească“. Prezența lor în urină se poate confirma prin reacția Liebermann—Buchard. Sînt foarte solubile în cloroform și eter, fiind insolubile în alcool. Sînt prezente în urina pacienților cu sindrom nefrotic cu lipidurie și în stări patologice cu chilurie (58).

În *intoxicații cu diferite substanțe*, se poate constata prezența de cristale caracteristice în urină.

Aspirina (fig. 3.9 a, b) cristalizează în forme prizmatice sau stelate. Fenacetina (fig. 3.9 c) cristalizează în forme care amintesc ramurile de

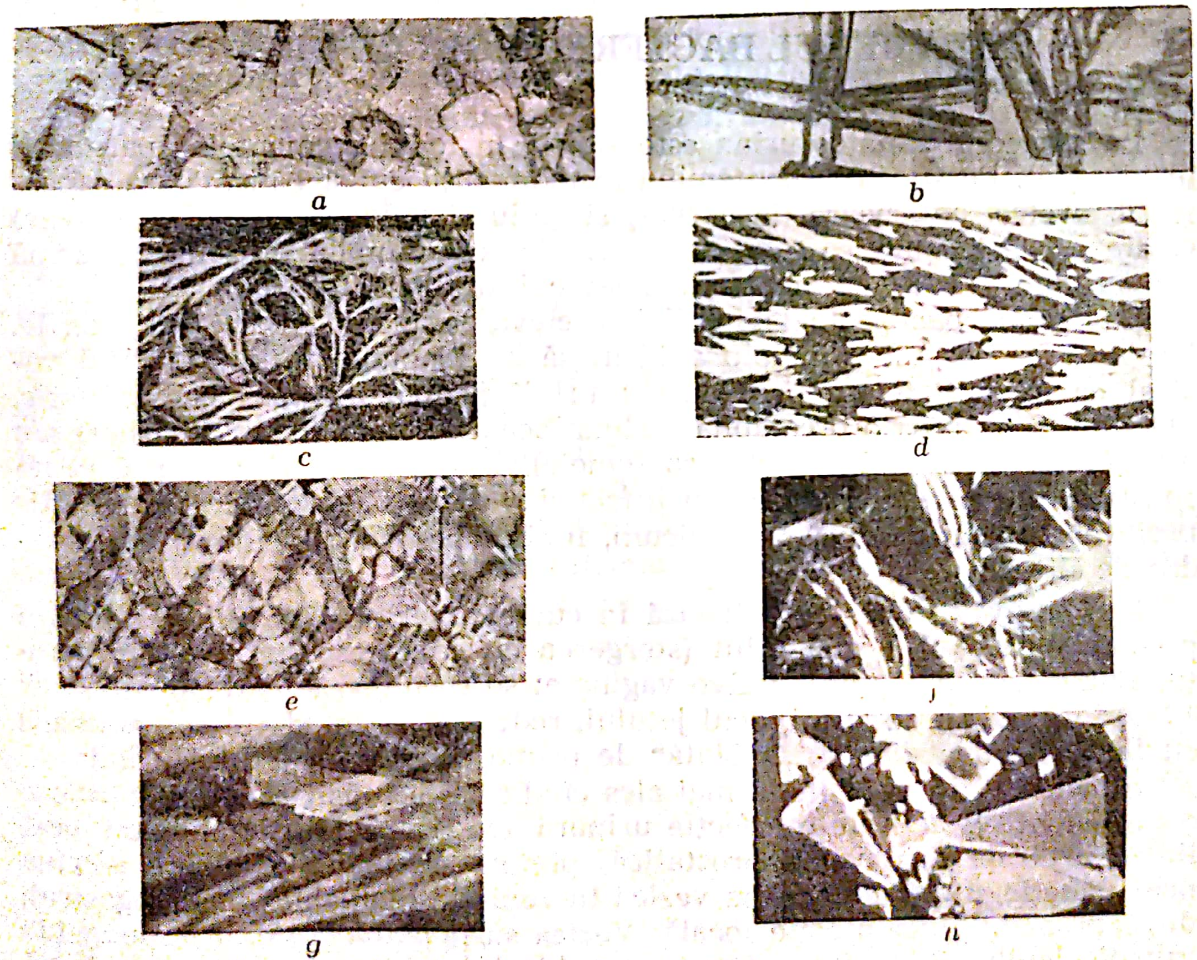


Fig. 3.9. Cristale în sedimentul urinar în intoxicații:
a, b — aspirină; *c* — fenacetină; *d* — acid ascorbic; *e* — cofeină; *f* — sulfasuxidrin; *g* — sulfanilamidă; *h* — antihistaminice.

conifere sau „mănunchiuri de stele“. Acidul ascorbic (fig. 3.9 d) formează cristale tipice în lumină polarizată. Cofeina, sub formă de citrat cristalizează într-o configurație de „păr tăiat“ (fig. 3.9 e) iar sub forma de benzoat ca plăci lunguiețe neregulate. Cristalele de sulfonamide sînt foarte variate: sulfatiazolul ca plăci cu capete tăiate simetric, sulfasuxidrina (fig. 3.9 f) cu aspect dendritic, plăcuțe dreptunghiulare pentru acetil sulfanilamidă (fig. 3.9 g), aspect de sferolit pentru sulfizoxazol. Antihistaminicile (fig. 3.9 h), ca și clorfeniraminomaleatul, formează cristale pleiomorfe, cele mai obișnuite fiind pseudohexagonale sau ca plăci piramidale cu aspect de metronom.

Prezența de cristale care nu există în mod normal în sedimentul urinar are valoare diagnostică indiscutabilă. Pe de altă parte, o cristalurie, fie chiar abundentă, cu oxalați, fosfați, urați și alte cristale existente în mod normal în urină nu indică în mod obligatoriu existența unei litiaze; nici măcar abundența unui anume tip de cristale nu semnifică prezența unei litiaze și nici existența unei litiaze de același tip chimic cu cristaluria (128, 130). Constatarea la mai multe examene a unei cristalurii abundente de același tip chimic trebuie să orienteze totuși spre probabilitatea unei litiaze.

EXAMENUL BACTERIOLOGIC AL URINII

La subiectul sănătos urina este sterilă în toate segmentele aparatului urinar (75). Ea se poate contamina în momentul emisiei prin flora saprofită a uretrei anterioare (la bărbat) și regiunii vulvo-vaginale (la femeie) și din această cauză se acceptă în practică ca normală prezența în urină a maximum 10 000 germeni/ml, îndeosebi stafilococ alb (65).

Examenul bacteriologic implică prelevarea urinii în condiții sterile. Respectarea acestui principiu a făcut să se propună inițial sondajul vezical ca modalitate de prelevare a urinii pentru examen bacteriologic, efectuîndu-se după o prealabilă toaletă locală la meat (pentru bărbat) sau a regiunii vulvo-vaginale (pentru femeie). Întrucît sondajul vezical poate constitui o cale de producere a infecției vezicii urinare, acest mijloc de prelevare trebuie evitat sau, oricum, limitat pentru un număr foarte redus de situații.

Prelevarea urinii se efectuează în cursul unei micțiuni libere, după o prealabilă toaletă a glandului (ștergerea cu compresă îmbibată în soluție Dakin) sau a regiunii vulvo-vaginale; se recoltează în recipient steril 10—15 ml urină, de la mijlocul jetului, reducînd astfel riscul contaminării cu flora meatală distală, „spălată“ de prima porțiune a jetului urinar.

În condiții de excepție și mai ales cînd nu s-a reușit să se diferențieze cu suficientă exactitate o infecție urinară adevărată de o infecție cu localizare uretrală sau uretro-prostatică, prelevarea urinii se poate efectua prin puncție suprapubiană pe vezica în repleție (palpabilă în hipogastru), după prealabilă dezinfecție locală. Vezica se puncționează cu ac lung (de puncție lombară), la 2 cm deasupra pubisului, razant pe fața posterioară a simfizei pubiene, urina fiind extrasă prin aspirație. Deși de excepție această metodă de prelevare este preferată sondajului vezical (111, 130).

Odată prelevată urina, trebuie evitată multiplicarea spontană a germenilor, fie prin transport și însămînțare imediată pe medii de cultură, fie prin conservare la +4°C, fie utilizînd tehnica mediului de cultură fixat pe lame, care se cufundă în urina proaspăt emisă.

Depistarea infecției urinare se poate face prin mai multe metode: la examinarea frotiurilor din sediment, 10 ml urină se centrifughează 5 minute cu 2 000 ture/min, se îndepărtează supernatantul și din sediment se realizează frotiuri care se colorează cu albastru de metilen, putînd identifica germenii și elementele celulare (leucociturie, în special, hematurie). Se pot face colorații gram sau/și Ziehl-Nielsen pentru identificarea germenilor și a unora din caracterele lor.

În practica actuală, se utilizează tot mai frecvent tehnica de depistare chimică a bacteriuriei, folosind „bandeletele“ reactive. În prezența germenilor din categoria enterobacteriilor, nitrații din urină (de proveniență alimentară) sînt reduși la nitriți, care în prezența reactivului de pe bandelete determină în 30″ viraj de culoare în roz (38, 150).

Urocultura se efectuează din urina neconcentrată, pe medii solide (geloze sau geloză-sînge) utilizînd un ml urină. În circumstanțe deosebite se pot folosi medii speciale. Citirea rezultatelor oferă următoarele situații: culturi „sterile“ producînd doar cîteva colonii (corespunzînd în general la mai puțin de 10 000 germeni/ml), „colonii numeroase“ (corespunzînd la valori între 10 000—100 000 germeni/ml) și culturi „pozitive“ cert „crescute în pînze“, corespunzînd la peste 100 000 germeni/ml.

Pentru determinarea cantitativă exactă, se efectuează urocultură cu diluție 1/100 (0,1 ml urină cu 9,9 ml ser fiziologic steril), utilizînd 0,1 ml din această diluție încorporați în 10 ml geloză turnată pe placă Petri. Citirea se face după incubare la termostat timp de 24 de ore. Cultivarea unui număr de germeni peste 100 000/ml indică infecție certă; sub 10 000 germeni/ml este vorba cu mare probabilitate de bacteriurie de contaminare. Pentru valori între 10 000—100 000 germeni/ml, rezultatul trebuie considerat incert, impunîndu-se repetarea examenului. Pentru unele situații deosebite (urini prelevate prin sondaj vezical sau puncție vezicală, bolnavii cu sondă vezicală, unele sindroame uretrale etc.) infecția nu este obligatorie în cazul cultivării a peste 100 000 germeni/ml.

Studiul calitativ presupune identificarea germenilor, indispensabilă pentru diagnostic și tratament. Infecția urinară este, în general, monomicrobiană, cel mai frecvent produsă de bacili gram negativi.

Bacili gram —	Frecvența %
Escherichia Coli	60
B. Proteus	10—20
Klebsiella	5—10
Pseudomonas (piocianic)	5—10
Coci gram +	
Stafilococ	
Enterococ și alți streptococi	10

(după M. Legrain J. M. Suc, 1981)

Frecvenţa infecţiilor cu *Proteus* şi piocianic este mai mare în mediul spitalicesc sau la cei cu antibioterapie iterativă. Infecţii urinare cu mai mulţi germeni pot fi întîlnite, în general, la purtătorii de sondă *à demeure*.

Identificarea germenilor este obligatoriu să fie completată cu efectuarea unei antibiograme, utile, în orientarea tratamentului.

Un examen bacteriologic corect trebuie completat cu examenul citologic al sedimentului urinar. O bacteriurie, fie chiar semnificativă, în absenţa unei leucociturii trebuie considerată de cele mai multe ori ca indicînd o contaminare. Piuria într-o infecţie acută face ne-necesară determinarea cantitativă a germenilor, fiind necesară doar identificarea acestora. Constatarea unei leucociturii într-o urină acidă sterilă la uroculturi pe medii uzuale obligă la cercetarea etiologiei tuberculoase prin examene directe din urină pentru b. Koch, culturi pe medii speciale (mediul Löwenstein), astăzi preferate ca mijloc de diagnostic faţă de inoculările la cobai (130). În infecţiile urinare cronice, este necesară determinarea cantitativă a leucocituriei, deoarece leucociturii moderate pot coexista cu bacteriurii masive. O hematurie microscopică poate reprezenta un argument suplimentar în favoarea unei infecţii urinare, în situaţia în care bacteriuria cantitativă indică valori incerte.

În infecţiile urinare cronice sau care recidivează frecvent, examenul bacteriologic trebuie completat cu investigaţia imunologică, menită să ajute la precizarea originii parenchimatoase renale (sau şi prostatice) a focarului infecţios. Germenii care penetrează parenchimul renal (sau/şi prostata) provoacă o reacţie imună locală, cu apariţia de limfocite formatoare de imunoglobulină. Anticorpii antibacterieni pot fi cercetaţi în ser, dar metoda dă rezultate dificil de interpretat şi adeseori discordante (38, 75). Pentru practică se recomandă tot mai mult cercetarea anticorpilor urinari, fixaţi pe peretele bacteriilor. Aceşti anticorpi contrabacterieni (ACB) se evidenţiază prin imunofluorescenţă, utilizînd seruri monospecifice anti IgG, IgA, IgM, testul fiind pozitiv cînd se detectează Ac anti IgG, prezenţi la cel puţin 25% din germeni.

Pozitivitatea testului ACB permite afirmarea localizării înalte a infecţiei urinare, cu atingere parenchimatoasă renală; atenţie deosebită necesită interpretarea testului la bărbaţi, întrucît poate fi pozitiv şi în prostatite.

Infestarea urinii cu diverşi paraziţi este cel mai adesea consecinţa pătrunderii acestora din zonele anatomice învecinate: anoperineală şi vulvovaginală, paraziţii contaminînd urina ca urmare a contactului cu secreţia vaginală sau cu fecalele. Mult mai rar se găsesc paraziţi care provin din peretele vezical sau uretral în care sînt cantonaţi.

Cel mai frecvent parazit întîlnit în urină este *Trichomonas vaginalis*. La femeie, provine în mod obişnuit din contaminarea urinii cu secreţia vaginală, parazitul infestînd epiteliul vaginal sau colul uterin. La bărbat parazitul poate fi cantonat în epiteliul uretral, în prostată sau veziculele seminale. Cercetarea se face în urina proaspătă, aflată la temperatura corpului. Examenul la microscopul optic sau cu contrast de fază evidenţiază parazitul de 5—15 μ, ovalar sau piriform, animat de mişcări foarte vii, care permit diferenţierea sa de celulele epiteliale sau de neutrofile.

În afara acestui parazit, în urină se mai pot constata chisturi, trofozoizi, chromidii de *Entamoeba histolitica* sau/și *Entamoeba coli*, urmare a contaminării urinii cu resturi de fecale. Găsirea acestora la examenul urinii obligă la efectuarea unui examen coproparazitologic.

Mult mai rar, la examinarea urinii se pot observa ouă sau larve de *Enterobius vermicularis* (oxiuri), *Ankylostoma duodenale, Necator americanus, Strongyloides stercoralis, Ascaris lumbricoides*, echinococi, scolecși sau cîrlige de *Echinococcus granulosus*.

În anumite zone geografice, două alte parazitoze pot fi puse în evidență prin examinarea sedimentului urinar. În valea Nilului, Orientul Mijlociu, zona mediteraneană, la persoanele infestate se pot găsi ouă de *Schistosoma haematobium*. Parazitul se localizează de obicei în plexurile venoase din bazin, peretele colonului (îndeosebi sigmoid și rect) și peretele vezicii urinare. Parazitul are aspect fuziform, cu dimensiuni de 50/150 μ. Evidențierea sa în urină obligă la un examen coproparazitologic, iar diagnosticul se precizează prin biopsie a mucoasei rectale sau/și a vezicii urinare. În Asia de Sud-Est, în special, sedimentul urinar permite punerea în evidență a infestării cu paraziți din grupul *Filaria* (microfilaria), ca *Wuchereria bancrofti* sau *Filaria nocturna*. Filarioza urinară se însoțește de chilurie și hematurie. În general, în prezența unei chilurii este obligatorie investigarea parazitologică pentru căutarea de filarii.

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ RENALĂ

Explorarea funcțională renală se realizează prin numeroase teste, destinate a da un răspuns cît mai exact la un număr de întrebări esențiale: dacă există sau nu modificări urinare care să indice o afectare parenchimatoasă renală, dacă funcția renală este normală iar în cazul diminuării acesteia, gradul deficitului și ritmul său evolutiv; repercusiunile deficitului asupra echilibrului umoral al organismului; tipul și gradul perturbărilor produse (75, 130). Răspunsul la aceste probleme necesită efectuarea unor examene de rutină și, la nevoie, completarea prin examene specializate.

EXAMENE SANGUINE CURENTE

Ureea sanguină este produsul final al catabolismului azotat reprezentînd normal 1/2 din azotul total neproteic din ser. Valoarea normală a azotului total neproteic este de 0,40—0,50 g/l, incluzînd pe lîngă azotul ureic, pe cel al creatininei, creatinei, acidului uric etc. Determinarea concentrației sanguine a ureei (azotemia) a fost și este încă larg utilizată ca test curent de apreciere a funcției renale globale. Valoarea normală este de 0,10—0,40 g/l (3—7 mmol/l), cu valori mai joase la copii și în cursul gravidității (147). În general ureea este considerată ca un indicator relativ și nesigur al funcției renale (67, 75 150), nivelul ei seric fiind foarte variabil în raport cu aportul de lichide, cantitatea de proteine din alimentație, nivelul diurezei. O azotemie de 0,40 g/l (7 mmol/l) poate exprima un deficit funcțional renal considerabil în condiții de aport și/sau catabolism proteic redus și diureză abundentă, în timp ce o azotemie de 0,60 g/l (9 mmol/l) este compatibilă cu o funcție renală normală în caz de diureză redusă, alimentație bogată în proteine sau catabolism azotat exagerat (130); ultima situație explică de ce determinarea ureei sanguine poate fi un bun mijloc de apreciere a conținutului proteic al rației alimentare sau/și a importanței catabolismului azotat („hiperazotemie extrarenală"), în condiții de boli febrile, distrugeri tisulare masive, deshidratări (prin vărsături, diaree, hipersudorație), hemoragii digestive, boli neoplazice, iradiere, terapie cu citostatice etc. Nivelul sanguin al ureei reprezintă un bun indicator evolutiv al insuficienței renale acute. Valoarea testului se poate ameliora prin determinări făcute în condiții de aport lichidian, aport proteic și diureze normale, cît și prin repetarea examenelor, caz în care stabilitatea rezultatelor mărește valoarea investigației (150). În practică, valori ale ureei mai mari de 0,60 g/l (9 mmol/l) trebuie luate în considerație. Variațiile sub aceste limite vor fi interpretate în contextul clinic, neexagerîndu-se semnificația unor fluctuații ușoare în vecinătatea valorilor normale (45, 65). Dozarea ureei sanguine se poate efectua prin numeroase metode: cu hipobromit de sodiu, cu sublimat (metoda Fidlander), cu xantidrol, cu urează (prin dozarea colorimetrică a amoniacului obținut prin scindarea enzimatică a ureei, după deproteinizare și adaos de reactiv Wessler).

Creatinina plasmatică, produs de catabolism proteic muscular, este considerată în general ca un indicator mult mai sigur al funcției renale, valorile sale fiind dependente de rata de producere și cea de eliminare și practic neinfluențate de ingestia de proteine, aportul lichidian sau volumul diurezei. Nivelul plasmatic al creatininei variază la normal între 6—13 mg/l (50—120µmol/l), fiind dependent de masa musculară a subiectului, în raport cu care se înregistrează și mici diferențe de sex: valorile normale la femeie fiind 6—10 mg/l (50—90 µmol/l), iar la bărbat 8—13 mg/l (70—120µmol/l). Creatininemia exprimă, în general, valoarea funcției renale, crescînd în cursul insuficienței renale după o curbă hiperbolică, astfel încît valori de peste 20 mg/l (180 µmol/l) indică reducerea cu cel puțin 50% a funcției renale (J. M. Suc). Pe de altă parte, la pacienții cu masă musculară redusă (ca de exemplu la bătrîni), instalarea unei insuficiențe renale patente poate coexista mult timp cu valori ale creatininemiei sub 20 mg/l (147). Neexistînd deci o relație liniară între creatininemie și valoarea funcției renale pentru creatininemii mai mari de 20 mg/l, aprecierea exactă a deficitului funcțional renal necesită determinarea *clearance*-ului de creatinină.

Dozarea creatininei se efectuează curent printr-o metodă bazată pe reducerea unei soluții alcaline de acid picric la picramină în prezența creatininei, colorația roșie care apare fiind proporțională cu cantitatea de creatinină (reacție Jaffé). Dezavantajul metodei ține de faptul că reacția evidențiază concomitent și cromogeni necreatininici (glucoză, acetonă, acid tartric), ce pot reprezenta pînă la 20% din total. Deși acești cromogeni pot fi eliminați prin absorbția creatininei cu reactiv Lloyd, reacția menține încă limite de eroare relativ mari (±10%), dezavantaj compensat de o reproductibilitate foarte mare (Kerr N.D.S.), de unde rezultă și larga sa utilizare. Se poate doza creatinina și prin metoda Lieb și Zocherl, prin reducerea unei soluții alcaline de acid picric, la rece, în acid piramic, cu apariția unei culori galbene-portocalii, care se măsoară colorimetric. Metodele de dozare pot fi manuale, cu erori relativ mari, sau automate, cu limite mai mici ale erorilor.

Acidul uric sanguin are valori normale 40—60 mg/l (250—400 μ mol/l) și se determină prin metode enzimatice specifice. Hiperuricemia apare în insuficiența renală, avînd valori semnificativ crescute cînd filtrarea glomerulară scade sub 15 ml/min. Stabilitatea valorilor plasmatice ale acidului uric în cursul evoluției insuficienței renale către stadiile sale terminale este consecința unei creșteri a secreției tubulare de acid uric și a uricolizei intestinale. În stadiile terminale ale insuficienței renale cronice, uricemia se corelează cu apariția pericarditei uremice mai bine decît valorile ureei sau/și cretininei (67). Valori crescute ale acidului uric sanguin pot fi consecința unui aport excesiv de purine, a unei biosinteze exagerate de acid uric, a unei catabolizări insuficiente.

Hiperuricemia apare independent de alterarea funcțională renală globală în diversele forme de gută „primară“: a) sinteză excesivă genetic determinată — în sindromul Lesh-Nyhan cu deficiență de hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferază; b) activitate excesivă a 5-fosforibozil-pirofosfat-sintetazei; c) alte defecte în controlul sintezei; sau în cazurile de gută „secundară“ (simptomatică) prin: a) turnover tisular excesiv (boli neoplazice, mai ales hemopatii maligne: leucemii, policitemie vera); b) boli renale cu reducerea *clearance*-ului acidului uric, posibil prin reducerea secreției sale tubulare (condiționată genetic sau dobîndită: medicamente, metaboliți ca acidul lactic, acidul hidroxibutiric etc.). O situație clinică particulară o reprezintă „guta renală idopatică“, urmarea probabilă a acumulării unui inhibitor al transportului tubular al acidului uric, încă neidentificat (118).

Compoziția urinii normale

Parametru	Valori obișnuite la regim „normal“	Limite fiziologice dependente de ingestia de lichide și alimentație
Volum/24 h	1 000—1 500 ml	500—2 500 ml
Densitate	1 015—1 020	1 003—1 030
Osmolaritate mOsm/24 h	600—800	200—1 200
pH	6—7	4,6—8
Uree g/24 h	20—30 (300—450 mmol)	10—40 (150—600 mmol)
Na^+ mmol/24 h	100—150	30—250
K^+ mmol/24 h	60—80	20—150
Proteine g/24 h	0,05 g	—
Glicozurie	0	—
Creatinină mg/24 h	600—1 200 (5—10 mmol)	Valori neinfluențate de regim, dar dependente de masa musculară a subiectului
Acid uric mg/24 h	600 (3,6 mmol)	400—1 200 (2,4—7,2 mmol)
Fosfor mg/24/h	650 (20 mmol)	450—900 (15—30 mmol)
Calciu mg/24/h O	200—400 mg (5—8 mmol)	

Concentrațiile plasmatice și cantitățile excretate pe cale urinară în 24 de ore într-un volum mediu urinar de 1,5 l, la concentrații urinare medii în condiții de regim normal

Parametru	Concentrație plasmatică medie la litru	Excreție urinară pe 24 h în volum mediu de 1,5 l	Concentrație urinară medie la litru
Sodiu	140 mmol	80—200 mmol	50—140 mmol
Potasiu	5 mmol	60—120 mmol	50—110 mmol
Calciu	2,5 mmol	40—200 mmol	25—135 mmol
Clor	100 mmol	80—200 mmol	80—140 mmol
Bicarbonați	27 mmol	0	0
Uree	4,2 mmol	250—600 mmol	170—420 mmol
Creatinină	80 mmol	7—15 mmol	5—10 mmol
Acid uric	250 mmol	5—10 mmol	3—7 mmol
Amoniu	urme	30—70 mmol	20—50 mmol
Proteine	70 g	0	0
Glucoză	5,55 mmol	0	0
Magneziu	0,8—0,9 mmol		

IONOGRAMA PLASMATICĂ

Determinarea separată a concentrației ionilor aflați în soluție în plasmă: Na^+, K^+, Cl^-, bicarbonați, Ca^{++}, Mg^{++} este indispensabilă în prezența oricărui tip de nefropatie, precum și pentru aprecierea funcției rinichiului în numeroase afecțiuni sistemice (HTA, insuficiență cardiacă, insuficiență hepatică, endocrinopatii diverse, intoxicații etc.).

Compoziția ionică a plasmei în MEq/l este: Na^+ — 142; K^+ — 5; Ca^{++} — 5; Mg^{++} — 3; Cl^- — 103; HCO_3^- — 27; HPO_4^{-2}—; SO_4^{-2} — 1; acizi organici — 6.

Natriemia. La un regim normal, aportul zilnic mediu este de 6—12 g NaCl, conținînd 100—200 mmol Na față de necesarul zilnic de NaCl de 3 g (Mincu I.). Capitalul total de Na al organismului este de 2 800 mmol (40 mmol/kilocorp), dintre care 1 500 mmol se află dizolvați în apa sectorului celular (45). Natriemia (concentrația plasmatică) este în medie de 142 mmol/l cu variații fiziologice între 132—144 mmol/l (300—335 mg‰). Sodiul plasmatic intervine direct în reglarea echilibrului osmolar (cu potasiul intracelular), fiind unul din factorii esențiali ai osmolarității plasmatice; intervine în homeostazia acido-bazică (sub formă de $NaHCO_3$), în excitabilitatea neuro-musculară (fiind unul din factorii ecuației Szent György) și permeabilitatea membranelor biologice. Natriemia este rezultatul echilibrului dintre aport și eliminări, realizate în mică măsură la nivelul pielii (20 mmol/24 h) și mucoasei digestive (sub 10 mmol/24 h), cantitatea cea mai semnificativă eliminîndu-se la nivelul rinichiului (200 mmol/24 h). Hiponatriemia apare rar în condiții de aport scăzut, fiind mai frecvent consecința unei eliminări (pierderi) exagerate prin hipersudorație (transpirația conține 50 mmol/Na^+/l), vărsături, arsuri întinse, mai puțin în cursul diareelor abundente și îndeosebi în pierderi pe cale renală în condiții de poliurie (faza de reluare a diurezei în insuficiența renală acută, nefropatii tubulo-interstițiale, cu tulburare funcțională de tipul „nefritei care pierde Na^+, administrare de saluretice sau antialdosteronice); uneori hiponatriemia este consecinţa hiperhidratării hipotone (hiponatriemia „de diluţie", „intoxicaţia cu apă"). Hipernatriemia, mai rar întîlnită, este consecinţa fie a unui aport salin exagerat (fără apă), fie a hiperaldosteronismului primar (mai puţin evidentă în hiperaldosteronismul secundar), fie a stărilor de deshidratare „hipertonă" (acidocetoza diabetică etc.).

Pentru determinarea natriemiei se pot folosi micrometode, prelevîndu-se sînge din pulpa degetului, sau tehnici uzuale, determinările fiind efectuate din sîngele prelevat prin puncţie venoasă.

Potasemia. În condiţii normale, aportul zilnic de potasiu este de 2—7 g (50—170 mmol/24 h). Capitalul organic de potasiu este de 3 200 mmol, K^+ fiind principalul ion intracelular. În spaţiul extracelular, K^+ se află în concentraţie de 3,6—4,8 mmol/l (4±0,5 mmol/l sau 14—18 mg%) (24). Concentraţia plasmatică participă la echilibrul osmolar şi acido-bazic, are influenţă fundamentală asupra electrogenezei şi excitabilităţii miocardice, exercită rol metabolic pentru sinteza de proteine, glicogen, hormoni (insulină, adrenalină), influenţează excitabilitatea neuromusculară fiind unul din factorii ecuaţiei Szent György $\frac{Na + K + HCO_3^-}{Ca^{++} + Mg^{++} + H^+}$, are influenţă asupra diurezei etc. Potasemia este rezultatul echilibrului între aport şi eliminări. La individul normal se elimină zilnic 100 mmol K^+ (130), din care 4—16% prin mucoasa digestivă, 1—4% prin sudoraţie şi restul la nivelul rinichiului, respectiv 60—80 mmol/24 h. Hipotasemia poate fi consecinţa unui aport insuficient (inaniţie, malnutriţie, anorexie psihogenă). Mai frecvent, este consecinţa unor eliminări excesive (pierderi de K) fie pe cale digestivă, fie pe cale renală. Pierderile digestive se pot produce prin vărsături, diaree severă, sindroame de malabsorbţie, adenoame pancreatice, cu sindrom Zollinger-Ellison sau Verner-Morrison, tumori viloase colonice, fistule digestive (pancreatice, biliare, intestinale), cauze iatrogene (abuz de laxative, aspiraţie gastrică prelungită etc.). Pierderile pe cale renală se pot produce în stări patologice cu poliurie: diabet zaharat, diabet insipid, hipercalcemie, faza de reluare a diurezei, în IRA, faza poliurică a unor forme de insuficienţă renală cronică etc. precum şi în nefropatii tubulo-interstiţiale cu tulburare funcţională de tipul „nefritei care pierde potasiu", acidoză tubulară congenitală sau dobîndită, cistinoză etc. Pierderi excesive pe cale renală pot fi urmarea unor endocrinopatii (boala Cohn, boala Cushing, sindrom Bartter şi pseudosindrom Bartter, hiperaldosteronism secundar, corticoterapie, boală Liddle) sau a unor circumstanţe iatrogene (administrare de saluretice, diureze forţate). O situaţie deosebită, nu rară, este reprezentată de hipopotasemia „de distribuţie" prin trecerea bruscă a K^+ din spaţiul extra- în cel intracelular, fie ca urmare a administrării i.v. de soluţii glucozate (tamponate sau nu cu insulină, situaţie ce explică hipopotasemia ce apare în cursul terapiei comei diabetice), fie în cursul paraliziei familiale hipokaliemice, fie prin administrarea de simpatomimetice. Ca şi pentru situaţia Na^+, în hiperhidratările hipotone se poate constata hipopotasemia „de diluţie" (pseudohipopotasemia). Hiperpotasemia este rar provocată de un aport exagerat de K^+, rinichiul normal făcînd faţă fără dificultate creşterilor aportului potasic. Un aport exagerat de K^+ nu provoacă hiperkaliemie clinic semnificativă decît dacă este prezentă o insuficiență renală sau corticosuprarenală (secundară suprimării activității potasiuretice a corticoizilor).

Cel mai adesea hiperpotasemia este urmarea reducerii eliminării renale de K$^+$, în boli care evoluează cu oligurie și anurie (faza anurică a IRA, insuficiență renală în faza terminală, glomoerulonefrită difuză acută, stări de șoc hipovalemic etc.), administrării de diuretice care rețin K$^+$ (antialdosteronice, triamteren, amilorid) sau a difuziunii K$^+$ intracelular în spațiul extracelular în stări hipercatabolice (boli febrile, acido-cetoza diabetică), distrucții tisulare masive (hemolize acute, intervenții chirurgicale, traumatisme, arsuri întinse), stări de acidoză. O situație de excepție o reprezintă hiperpotasemia paroxistică din cursul bolii Samstorp (adinamie episodică ereditară).

Potasemia se determină prin micrometode, recoltînd sîngele din pulpa degetului; în practică, se folosește determinarea concentrației potasiului în sîngele venos.

Cloremia. Ionul de clor are o distribuție predominant extracelulară, avînd o concentrație plasmatică de 103 mmol/l, cu variații fiziologice de 96—105 mmol/l (340—370 mg%) (24). Distribuția sa este intim corelată cu a HCO_3^-, după legea Donnan, prezența sa predominantă în spațiul extracelular fiind atribuită impermeabilității relative și selective a celor mai multe din membranele celulare pentru ionii de Cl$^-$ și Na$^+$. Modificările cloremiei urmează în mare măsură pe cele ale natriemiei. Hipocloremia apare în circumstanțe similare cu hiponatriemia, pierderile proporțional mai mari de Cl$^-$ față de Na$^+$ (de exemplu vărsături de suc gastric cu HCl), însoțindu-se de alcaloze, în timp ce pierderi disproporționat mai mici de clor față de cele de Na (de exemplu, secreții pancreatice, jejunoileale, urină) se însoțesc obișnuit de acidoză. În IRA se constată hipocloremie importantă (sub 85 mmol/l). Valori asemănătoare pot fi înregistrate în cursul unor alcaloze metabolice cu hipopotasemie (de exemplu, sindrom Darrow, sindrom Burnett). Hipercloremia apare în stări de acidoză, în insuficiență renală cronică cu „acidoză hipercloremică" produsă de o nefropatie obstructivă (litiază renală, adenom de prostată), distensia cronică a căilor intrarenale (hidronefroză, pionefroze). Determinarea cloremiei se face în plasmă (nu în sîngele total, întrucît Cl$^-$ sanguin total variază larg în raport cu cantitatea de hematii), iar recoltarea sîngelui, în condiții anaerobe (deoarece în contact cu aerul, CO_2 părăsește plasma, iar la tensiune scăzută de CO_2 clorul eritrocitar traversează membrana și falsifică — amplifică — valorile cloremiei).

Bicarbonații plasmatici. Valoarea plasmatică normală a bicarbonatului („rezerva alcalină") este de 27±2 mmol/l (24, 130, 147) și menținerea homeostaziei lui se realizează prin participarea pulmonului și îndeosebi a rinichiului, care reabsoarbe (la nivel tubular) cvasiintegral cantitatea de bicarbonați filtrați (la nivel glomerular), excretă orice exces de bicarbonați endo- sau exogeni în cazul supraîncărcării cu alcali și reface capitalul organic de bicarbonați excretînd H$^+$ cu aciditate titrabilă și amoniurie în cazul supraîncărcărilor cu acizi. „Bazele totale", „rezerva alcalină" sau „bazele tampon" din plasmă pot fi calculate însumînd concentrația de cationi Na$^+$, K$^+$, Mg^{++}, Ca^{++} și scăzînd din acestea valoarea concentrației de Cl$^-$. Determinarea rezervei alcaline se face apreciind conținutul plasmatic în CO_2 (care măsoară cantitatea de H_2CO_3 și de HCO_3^- din plasmă), exprimat în mmol/l sau vol CO_2%. Determinarea se face din sînge arterial sau din sînge venos (după încălzirea braţului 10—15 minute), recoltînd în condiţii anaerobe, pentru a evita modificările pCO_2 care pot apărea la contactul sîngelui cu aerul atmosferic. Rezerva alcalină se mai poate aprecia prin capacitatea CO_2 a plasmei, respectiv numărul de ml CO_2 care pot fi legaţi ca bicarbonat de către 100 ml de plasmă la 25°C şi 760 mmHg la o pCO_2 de 40 mmHg, avînd valoare normală 53—78 cc CO_2 la 100 ml plasmă (53—78 vol %, respectiv 24—35 mmol/l). Variaţiile bicarbonaţilor se produc în condiţii patologice care provoacă stări de acidoză, cu scăderea rezervei alcaline şi a capacităţii CO_2 a plasmei sau stării de alcaloză, cu valori crescute ale rezervei alcaline şi creşterea capacităţii CO_2 a plasmei. Insuficienţa renală şi unele nefropatii, îndeosebi cele tubulo-interstiţiale, perturbă funcţia rinichiului în menţinerea echilibrului acido-bazic şi provoacă de obicei stări de acidoză. În insuficienţa renală acută şi în condiţii de agravare ale insuficienţei renale cronice, o acidoză cu valori de 12 mmol/l (sau mai mici) ale rezervei alcaline reprezintă una din indicaţiile pentru epuraţie extrarenală prin procedee de dializă.

FILTRAREA GLOMERULARĂ

Filtrarea glomerulară (FG) este unul din procesele fundamentale prin care rinichiul îşi îndeplineşte funcţia de organ de epurare selectivă pentru organism. Ea constă într-un transfer unidirecţional al plasmei, fără proteinele cu greutate moleculară mare, din capilarele glomerulare spre lumenul tubilor uriniferi. Acest proces de ultrafiltrare (pasiv) este condiţionat de activitatea cardiacă ce asigură un flux sanguin cortical important (80—90% din debitul sanguin renal), precum şi de particularităţile capilarelor glomerulare de a avea cea mai ridicată presiune hidrostatică (PCG) dintre toate teritoriile capilare ale organismului (respectiv valori peste 50 mmHg) şi de a păstra pe toată lungimea lor o presiune hidrostatică superioară celei coloidosmatice (oncotice) intracapilare (PO=30 mmHg); acest fapt permite sensul unic al transferului apei şi substanţelor solvite din capilarul glomerular spre capsule Bowman. Forţa care determină FG este reprezentată de presiunea eficientă de filtrare (PF), rezultînd din diferenţa PCG şi a sumei PO şi PCB (presiunea din capsula Bowman 10 mmHg în condiţii normale).

În mod fiziologic prin capilarele glomerulare trec în medie 600 ml plasmă/min, din care se filtrează 120 ml/min.

Măsurarea filtrării glomerulare se realizează prin două modalităţi: indirect, prin măsurarea concentraţiei plasmatice a ureei şi mai ales a creatininei şi direct, prin mijlocirea tehnicilor de *clearance*. *Clearance*-ul unei substanţe eliminate la nivel renal se defineşte ca volumul de plasmă total epurată de substanţa respectivă în unitate de timp şi se exprimă în ml/min sau ml/s. El este un coeficient de epurare plasmatică (130), reprezentat de un indice arbitrar (J. Macleod) determinat, raportînd eliminarea urinară a substanţei măsurată prin produsul dintre concentraţia urinară a acesteia (U) şi volumul urinar (V) la concentraţia plasmatică a substanţei (P) după relaţia $C=\frac{U.V.}{P}$.

Pentru o substanță care se filtrează liber la nivelul glomerurilor, nefiind reabsorbită și nici secretată la nivelul tubular, valoarea *clearance*-ului măsoară nivelul FG.

În condiții fiziologice, FG=100 ml/min±20, respectiv 1,6 ml/s (1±0,3)

Măsurarea FG cu ajutorul *clearance*-ului se realizează folosind substanțe endogene (uree, creatinină) sau exogene (inulină, EDTH marcat cu Cr^{51}).

Tehnica determinării FG prin măsurarea *clearance*-ului unei substanțe necesită: concentrație plasmatică stabilă (constantă) a substanței pe toată durata investigației; debit urinar ≥ 2 ml/min, *clearance*-ul modificîndu-se cînd debitul urinar este foarte redus; colectarea cu mare exactitate a urinii pe toată durata investigației, îndepărtînd erorile prin pierderea de urină odată cu defecația, golirea incompletă a vezicii, efectul de „spălare“ prin administrare de diuretice sau fluctuații mari ale ingestiei de lichide; corecția valorilor prin raportare la suprafața corporală de referință, 1,73 m^2.

1. **Clearance-ul creatininei endogene.** Creatinina endogenă are nivel plasmatic stabil în condiții de echilibru ponderal și metabolic, valorile sale fiind în relație directă cu masa musculară (cantitatea de creatinfosfat) a subiectului. Se elimină la nivelul rinichiului aproape exclusiv prin filtrare glomerulară.

Determinarea *clearance*-ului creatininei endogene se face prin mai multe variante tehnice, diferite după modul de dozare a creatininei (v. cap. anterior) sau/și după intervalul de timp în care se efectuează investigația.

În practică, se preferă în prezent *clearance*-ul creatininei endogene determinat pe baza eliminării urinare de creatinină în decurs de 24 ore. Protocolul tehnic constă în: recoltarea unui eșantion de plasmă în orice moment din cursul celor 24 de ore (nivelul creatininemiei fiind stabil); colectarea cu mare exactitate a urinii pe durata celor 24 de ore, asigurîndu-ne de cooperarea pacientului în special pentru golirea completă a vezicii. Deși la origine tehnica cuprindea recoltarea urinii prin sondaj vezical, dezavantajele și riscurile acestuia au dus la renunțarea la acest procedeu, urina fiind colectată prin micțiuni libere. Dozarea creatininei în sînge și în urină se face prin tehnici manuale sau automate. Procedeul cel mai frecvent utilizat este reacția Jaffé. Valoarea normală este 100 ml/min sau 1,9 ml/s. Interpretarea valorilor *clearance*-ului creatininei necesită corectarea în raport cu suprafața corporală de referință (1,73 m^2), cu vîrsta și sexul, determinanți majori ai masei musculare (67).

Redăm mai jos după Nielsen (1973) — indicele de corecție a creatininei serice după sex și vîrstă:

Vîrsta	Sex masculin	Sex feminin
30	0,68	0,76
40	0,74	0,86
50	0,80	0,97
60	0,87	1,09
70	0,94	1,24
80	1,03	1,40

și relația de determinare a *clearance*-ului corectat:

$$\text{Cl creatinină}/1{,}73\ m^2 = \frac{64{,}56}{\text{creatininemie corectată}} - 0{,}55.$$

În raport cu sexul, *clearance*-ul creatininei are valori mai ridicate la bărbați, 135±35 ml/min, decît la femei, 115±25 ml/min.

La o vîrstă mai înaintată valorile se reduc către limita inferioară a normalului, asemănător și celorlalte probe de funcție renală.

În practică, se pot folosi variante tehnice în care colectarea urinii se face pe perioade mai scurte: 12—6 și chiar 1—3 ore; în acest caz, *clearance*-ul are valori cu 5—10% mai mari decît în investigația efectuată pe intervale mai largi.

Pentru a spori siguranța rezultatelor se pot face determinări repetate.

Clearance-ul creatininei endogene permite aprecierea integrității funcției rinichiului și măsurarea gradului deficitului funcțional în insuficiența renală cronică. În condiții de sindrom nefrotic, transplant renal și în stadiile avansate ale insuficienței renale cronice, *clearance*-ul creatininei supraestimează valoarea filtrării glomerulare din cauza secreției tubulare crescute a creatininei.

2. **Clearance-ul ureei.** Ureea este filtrată la nivel glomerular și sustrasă parțial din lumenul tubular prin reabsorbție. Concentrația plasmatică a ureei este dependentă de conținutul proteic al dietei, volumul lichidelor ingerate, ana- și catabolismul din diverse momente, administrarea unor medicamente (corticoizi, citostatice), efort etc. Acest fapt face ca ureea sanguină să fie un indicator relativ puțin sensibil al funcției renale, fiind utilizată în ultimii ani mai mult ca un indicator al condițiilor de hiperazotemie extrarenală; la rîndul său și eliminarea urinară a ureei este variabilă, fiind semnificativ influențată îndeosebi de debitul urinar și de regimul alimentar.

Fiind reabsorbită la nivel tubular, *clearance*-ul ureei are valori inferioare celui al creatininei endogene. În condiții normale *clearance*-ul ureei este de 70—80 ml/min pentru un debit urinar $\geqslant$ 2 ml/min, debit la care cantitatea de uree reabsorbită la nivel tubular este relativ constantă și reprezintă aproximativ 2/5 din cantitatea filtrată. *Clearance*-ul de uree, determinat în condiții de debit urinar mai mare de 2 ml/min, este denumit și *clearance* maximal al ureei. Pentru un debit urinar sub 2 ml/min, *clearance*-ul ureei se calculează după relația $\frac{U \cdot \sqrt{V}}{P}$, unde U=concentrația urinară: P=concentrația plasmatică; $\sqrt{V}$=rădăcina pătrată din valoarea debitului urinar; *clearance*-ul de uree astfel determinat, denumit și *clearance* standard al ureei are valoare normală de 54 ml/min.

Date fiind marile variații diurne ale concentrației sale plasmatice protocolul de determinare a *clearance*-ului de uree constă în efectuarea investigației într-un interval mai scurt de timp, care să asigure valori mai stabile ale ureei în ser.

Tehnica este următoarea: se începe proba dimineața pe nemîncate, dîndu-se pacientului să bea 500 ml apă cu 1/2 h înainte de golirea vezicii; acest eșantion de urină se îndepărtează. După o oră se recoltează un eșantion de plasmă și se golește vezica, reținîndu-se urina eliminată. După o altă oră se recoltează un nou eșantion de urină. Se măsoară volumul urinii eliminate la cele două micțiuni. Se face dozarea ureei în plasmă și în fiecare din cele două eșantioane de urină, făcîndu-se calcul separat de *clearance* pentru fiecare volum de urină, comparînd rezultatele. Se consideră determinarea valabilă cînd valorile celor două probe sînt apropiate. În calcul se folosește concentrația ureei în sîngele total, diferențele față de valorile plasmatice fiind nesemnificative întrucît ureea are mare difuzibilitate endocelulară (intraeritrocitară). Exprimarea se face în ml/min sau % din *clearance*-ul maximal

$$\frac{(\text{clearance actual} \times 100)}{72 \text{ ml/min.}} \quad \text{sau \% din } \textit{clearance}\text{-ul standard}$$

$$\frac{(\text{clearance actual} \times 100)}{54 \text{ ml/min.}}$$

Determinarea *clearance*-ului ureei se utilizează din ce în ce mai puțin în prezent pentru aprecierea cantitativă a funcției renale. Dozarea ureei în plasmă se menține în investigația clinică pentru aprecierea condițiilor de azotemie extrarenală în situații cu pierderi de apă sau pierderi de apă și sodiu.

3. **Clearance-ul de inulină.** Inulina este un polizaharid exogen care se elimină exclusiv prin filtrare glomerulară, determinarea *clearance*-ului ei fiind metoda de referință în evaluarea FG (75). În practică se poate utiliza: 1) inulina, ca amestec de polimeri ai fructozei cu greutate moleculară 5 200 (în medie), cu solubilitate redusă și prezentînd dificultăți la întrebuințare (solubilizarea prin fierbere poate duce la hidrolizarea în fructoză; 2) polifructozanul, cu greutate moleculară apropiată, solubilitate mai bună și prin aceasta superior inulinei, dar cu folosire puțin răspîndită.

Tehnica necesită administrarea unei soluții sterile de inulină i.v. pînă la obținerea unei concentrații stabile a substanței (fiind necesare determinări repetate ale concentrației plasmatice) și investigarea pe un interval de 4—6 ore, cu colectarea urinii prin cateterism vezical. Dozarea inulinei în plasmă și urină se face prin metode analitice, accesibile laboratoarelor specializate. Din cauza dificultăților de efectuare (perfuzii cu debit constant, cateterism vezical, determinări repetate), tehnica nu este folosită curent în practica clinică.

Clearance-ul de inulină poate fi determinat și printr-o metodă simplificată, injectînd 90 ml inulină 10% i.v. și colectînd urina timp de 6 ore, începînd după 30 minute de la injectare. Tehnica este utilizată mai mult în pediatrie.

Întrucît determinarea FG prin tehnica de *clearance* necesită colectarea cu exactitate a urinii și apare expusă la erori în cazul determinării incorecte a volumului urinar, iar inulina este o substanță care se determină prin tehnici dificile, s-au testat și introdus pentru explorarea FG o serie de alte substanțe, care sînt filtrate liber, puțin sau deloc influențate de secreția sau/și reabsorbția tubulară, au un ritm lent și o proporție redusă de eliminare pe căi extrarenale (EDTA marcat cu ^{51}Cr, inulină marcată cu ^{131}I, diactrizoat, DTPA lanton, hipuran ^{131}I) (67, 130) și se pretează la determinări externe sau măsurători exclusiv sanguine. Măsurarea FG se face în aceste cazuri prin determinarea descreșterii concentrației plasmatice a substanței administrate în doză unică i.v. după un interval de realizare a echilibrării substanței în spațiul de distribuție; concentrația plasmatică se reduce după o curbă exponențială, panta realizată indicînd FG (index al filtrării glomerulare). Rezultatele sînt reproductibile, cu variații de ±5%, eroarea scăzînd cu utilizarea mai multor eșantioane de plasmă pentru determinări. Deși valorile variază în raport cu momentul zilei (valoarea maximă după amiază), cu stările emoționale și efortul, aceste variații nedepășind ±10%, tehnicile amintite sînt din ce în ce mai mult introduse și utilizate în practică în unități cu dotări corespunzătoare.

4. **Clearance-ul EDTA marcat ^{51}Cr.** Substanța se elimină prin filtrare glomerulară asemănător inulinei și fiind marcată cu ^{51}Cr (emițător de γ cu timp de înjumătățire lung dar rapid eliminat prin urină), are relativă inocuitate. Determinarea se poate face după protocolul clasic, de administrare în perfuzie i.v. a substanței și colectarea urinii (calculînd *clearance*-ul după formula $\frac{U.V.}{P}$) sau folosindu-se procedeul administrării printr-o singură injecție i.v. și calcularea reducerii concentrației plasmatice la 2 ore după injectare (tehnică ce îndepărtează erorile posibile prin colectarea incompletă a urinii).

FLUXUL PLASMATIC RENAL (FPR)

FPR reprezintă un factor important pentru realizarea funcției rinichiului de menținere a echilibrului cantitativ și calitativ al spațiilor lichidiene ale organismului.

Măsurarea FPR se efectuează pe baza folosirii principiului Fick, preluat și aplicat pentru circulația renală de Sheeban și Van Slyke. El se determină cunoscînd concentrația unei substanțe în sîngele arterial (AR) și venos (VR) renal, concentrația substanței respective în urină (U) și debitul urinar (V), după formula:

$$FPR = \frac{U.V.}{AR - VR} \text{ respectiv } FPR = \frac{\text{excreția substanței/unitate de timp}}{\text{diferența arterio-venoasă}}$$

Utilizînd această formulă orice substanță care se elimină prin urină poate fi întrebuințată pentru măsurarea FPR. Au fost folosite în acest scop metode diverse:

1. Metoda diluției de coloranți necesită cateterizarea arterei și venei renale și este extrem de rar utilizată în practică (pentru măsurarea FPR în primele săptămîni după transplantul renal, de exemplu).

2. Metoda eliminării substanțelor iodate de contrast folosite în radiologie nu mai este utilizată în prezent.

3. Metoda *clearance*-ului de PAH. Acidul paraaminohipuric este filtrat glomerular și secretat la nivel tubular. La concentrații plasmatice mici (6—10 mg%), substanța este eliminată în urină în proporție de peste 90% la o singură trecere prin rinichi. Ținînd seama de variațiile fiziologice ale FPR (emoții, efort etc.), pentru determinarea *clearance*-ului PAH se poate renunța la cateterizarea vaselor renale, considerînd că pentru

concentrații plasmatice mai mici de 10 mg% vena renală conține cantități neglijabile de PAH. Tehnica probei constă în administrarea rapidă, în ritm de 20 ml/min., a unei doze inițiale de PAH (3 ml din soluția 20% diluată în 200 ml ser fiziologic), continuată prin administrarea în perfuzie lentă (4 ml/min) a 14 ml soluție 20% PAH în 500 ml ser fiziologic, astfel încît să se realizeze și să se mențină o concentrație plasmatică relativ constantă, sub 10 mg%. Pe toată durata probei se colectează urina cu mare exactitate (eventual prin cateterizarea vezicii urinare).

Valoarea normală a *clearance*-ului de PAH este în medie de 600 ml/min, fiind mai mare la bărbați (650±160 ml/min) și mai redusă la femei (590±150 ml/min). Întrucît valorile sînt influențate de efort, emoții, variațiile de temperatură, conținutul proteic al alimentației, în practică se înregistrează limite relativ largi ale normalului (între 450—810 ml/min) (24, 111, 147).

Clearance-ul de PAH măsoară, în principal, fluxul plasmatic renal cortical. În mod normal, se înregistrează valori reduse ale *clearance*-ului de PAH doar la copilul mic, în primele luni de viață. Ulterior sînt considerate patologice valorile mai mici de 400 ml/min, întîlnite de obicei în condiții de ischemie renală semnificativă sau de alterare funcțională tubulară marcată, prezentă îndeosebi în nefropatii acute vasculare sau toxice. În nefropatiile cronice cu reducerea masei de parenchim renal funcțional, *clearance-ul* de PAH măsoară, de fapt, cantitatea de sînge care irigă nefronii capabili să elimine substanța și nu mai reprezintă valoarea FPR real.

În practică se poate utiliza și o tehnică simplificată, constînd în administrarea s.c. a 12 ml soluție PAH 20% în amestec cu 6 ml xilină 2%, colectînd urina începînd cu minutul 30 de la administrare.

4. Metoda *clearance*-ului Hippuran-ului marcat cu ^{131}I, determinat după o administrare i.v. unică și înregistrarea externă a descreșterii nivelului plasmatic al trasorului, oferă informații valabile numai pentru un coeficient de extracție a substanței egal cu 1.

5. Metoda folosind întocmirea curbelor de eluție a unor gaze radioactive (Kripton^{35} sau Xenon^{133}), care necesită cateterizarea arterei și venei renale, sînt rezervate aproape exclusiv cazurilor cu rinichi recent transplantat, în care reducerea FPR poate reprezenta primul semn de rejet (67); aceste metode au și avantajul de a permite măsurarea separată a fluxului sanguin cortical și medular.

FPR este dependent de suprafața corporală (putîndu-se determina FPR corectat față de o suprafață de referință, 1,73 m^2), de vîrstă (apreciindu-se că există o scădere aproape liniară în raport cu vîrsta la sexul masculin și mai puțin evidentă și mai lentă la sexul feminin, de perioada de sarcină (crește în timpul gravidității, atingînd maximum în săptămîna a 36-a).

Cunoașterea valorii FPR permite determinarea fluxului sanguin renal, după formula $FSR = \frac{Cl\ PAH}{1\text{-hematocrit}}$. Valorile normale ale FSR 1 200±250 ml/min pentru sexul masculin, 980±180/min pentru sexul feminin, reprezintă 1/5 (20%) din debitul cardiac.

Testul eliminării fenolsulfonftaleinei (PSP). Imaginată la începutul acestui secol, proba cu fenolsulfonftaleină (sau roșu fenol) a reprezentat primul test capabil să cerceteze funcţia tubulară într-un mod relativ simplu (55). Astăzi testul se practică rar, în tratatele din ultimul deceniu nefiind, adeseori, nici menţionat. Proba constă în administrarea i.v. unei doze standard de 6 mg PSP, à *jéun*, după ce pacientul a ingerat cu o oră înainte 1/2—1 litru de ceai; în următoarele 15 minute pacientul rămîne la pat. Exact după 15 minute se evacuează vezica, fiind necesar să se recolteze 20—70 ml de urină (70). Obligativitatea golirii complete a vezicii diminuă exactitatea *clearance*-ului, dacă nu se apelează la sondaj vezical. Valoarea normală a eliminării PSP este de 40,8% după 15 minute (45, 55). Unii autori au propus prelungirea testului pînă la 120 min (45), stabilind cifre pentru eliminări la diferite intervale (30', 45', 60' etc.). Dozarea fenolsulfonftaleinei în urină se face colorimetric, măsurîndu-se culoarea roşu intens care apare după alcalinizarea urinii (45).

Efectuat în condiţii corecte, testul PSP constituie o metodă simplă şi relativ reproductibilă de explorare funcţională renală, rezultatele nefiind influenţate de valorile debitului urinar şi nici de prezenţa proteinuriei dar putînd fi falsificate de existenţa retenţiei de urină (45, 55).

DETERMINAREA CAPACITĂŢII MAXIME DE TRANSPORT TUBULAR

Celulele tubulare renale asigură reabsorbţia, în proporţii variate, a diferitelor substanţe prezente în ultrafiltratul glomerular (glucoză, aminoacizi, proteine, bicarbonaţi, fosfaţi, sulfaţi, uree etc.) precum şi secreţia (excreţia) în lumenul tubular a diferitelor substanţe care sînt şi ultrafiltrate la nivelul glomerulilor (de exemplu, creatinină endogenă, PAH), sînt ultrafiltrate şi reabsorbite apoi în anumite zone tubulare (de exemplu, potasiul) sau sînt exclusiv eliminate (de exemplu, proteinele de tip tubular).

Indiferent de sens, în afara lumenului tubular (reabsorbţie) sau spre lumenul tubular (excreţie, secreţie), transportul diferitelor substanţe se realizează prin două mecanisme fundamentale: 1 — prin gradient de concentraţie între polul luminal şi cel capilar al celulei tubulare (de exemplu, retroresorbţie de Na^+, HCO_3^- secreţie de K^+, H^+) şi 2 — prin mecanism activ, condiţionat de un proces sau un lanţ de procese enzimatice. În ambele situaţii, valoarea transportului tubular depinde de masa de celule tubulare funcţionale; în cazul transportului activ intervine atît masa de celule tubulare eficiente, cît şi cantitatea de enzime disponibile pentru realizarea acestui transport.

Sînt transportate activ prin celulele tubulare glucoza, fosfaţii, sulfaţii, acidul uric, acidul ascorbic, unii aminoacizi, acizii organici slabi şi bazele organice puternice etc. Mecanismul enzimatic de transfer poate fi comun pentru mai multe substanţe sau grupe de substanţe, între care pot apărea interrelaţii de tipul inhibiţiei competitive pentru transportul transtubular.

Mecanismul de transport activ este limitat, avînd un nivel maxim (Tm), în raport de care o substanţă reabsorbită sau excretată tubular apare sau nu în urina definitivă. Cînd cantitatea de substanţă prezentată tubilor („încărcarea tubulară") depăşeşte capacitatea maximă de transport tubular (Tm), substanţa respectivă se elimină în urina definitivă proporţional cu cantitatea în care se filtrează. În clinică, determinarea Tm diferitelor substanţe permite să se aprecieze masa de celule tubulare funcţionale. Principiul determinării constă în compararea cantităţii de substanţă eliminată urinar cu cantitatea filtrată, după relaţia:

$$Tm = P.FG - U.V$$

în care: Tm = capacitatea maximă de transport tubular în mg/min.
P = concentraţia plasmatică a substanţei în mg%.
FG = filtrare glomerulară.
U = concentraţia urinară a substanţei în mg%.
V = debitul urinar în ml/min.

Pe acest principiu se bazează tehnicile de apreciere a capacităţii maxime de reabsorbţie tubulară, utilizînd determinarea Tm pentru glucoză (TmG) şi respectiv a capacităţii maxime de excreţie tubulară, utilizînd Tm pentru PAH (TmPAH).

Determinarea TmG. Glucoza este ultrafiltrată glomerular şi pînă la concentraţii plasmatice de 180 mg% cantitatea filtrată este integral reabsorbită la nivelul tubului proximal, printr-un proces de transport activ. Glicozuria apare cînd datorită creşterii glicemiei se realizează o încărcare tubulară cu glucoză avînd valori medii de 250 mg/min. Întrucît există un număr de nefroni cu capacitate mai ridicată de transport, reabsorbţia glucozei continuă să crească odată cu creşterea valorilor glicemiei, astfel încît capacitatea maximă de transport tubular este atinsă şi depăşită cînd încărcarea tubulară ajunge la 375± 80 mg/min pentru femei (45) şi 323±64 mg/min pentru bărbaţi (147).

Tehnica detaliată a probei include prelevarea de sînge pentru determinarea valorilor de bază ale glicemiei, ingerarea de către pacient a 400—600 ml apă, cateterizarea vezicii urinare, prelevînd urina ca probă martor şi lăsînd cateterul pe loc, instalarea unei perfuzii i.v. continue de glucoză 10%, într-un ritm de 80 picături/minut pentru realizarea şi menţinerea unor valori ridicate ale glicemiei (peste 300 mg%), injectarea rapidă (în 10—15 minute) a 60 ml soluţie glucoză 33% şi 100 ml soluţie tiosulfat 10%; după 20 min se recoltează de patru ori, la intervale de 10 minute, probe de sînge şi probe de urină (golind cît mai complet vezica).

Se întrerupe perfuzia după recoltarea ultimei probe de sînge.

Se determină valorile glicemiei în fiecare probă; volumul urinar la fiecare eşantion colectat; concentraţia glucozei în urină; concentraţia plasmatică şi urinară a tiosulfatului prin metoda iodometrică, pentru calcularea FG.

Se calculează $TmG = PG \cdot FG - UG \cdot V$.

Valorile FG se pot calcula şi pe baza *clearance*-ului creatininei (renunţîndu-se deci la perfuzarea de tiosulfat). Se poate, de asemenea, determina TmG prin măsurarea glicemiei şi a glicozuriei/min în patru probe de sînge şi, respectiv, de urină, recoltate la intervale de 10 minute după o perfuzie rapidă (15 min) i.v. de 300 ml glucoză soluţie 40%; valorile determinărilor se înscriu pe o diagramă sub forma unei curbe care indică variaţiile debitului urinar al glucozei în funcţie de valorile glicemiei, pe ordonată în dreptul glicemiei de 100 mg% citindu-se valoarea FG (45). Rezultatele determinării TmG se exprimă în mg/min/1,73 m^2, şi au valori medii de 350 mg%/min/1,73 m^2 (150). Determinarea TmG se realizează rareori în practica clinică, datorită unui raport nesatisfăcător între dificultatea tehnică și valoarea informației oferite. Poate furniza informații utile îndeosebi asupra funcției tubulare în cursul diabetului renal și în diferențierea acestuia de alte glicozurii fără hiperglicemie (adeseori cu caracter dobîndit și etiologie vasculară).

În anumite condiții, se poate dovedi utilă măsurarea capacității maxime de transport tubular pentru bicarbonați (Tm bicarbonați) avînd ca limită majoră marea sa dependență de starea compartimentului extracelular și valoarea presiunii CO_2; determinarea Tm al fosfaților (valoare medie de 5 mg/min), care are dezavantajul de a fi dependent de influențe hormonale și de relația cu mecanismele de acidifiere a urinii; determinarea Tm-ului sulfaților cu valori medii de 8—10 mg/min; a Tm-ului aminoacizilor, cu valori variabile de la un aminoacid la altul; a Tm-ului proteinelor cu valoare medie de 3 mg/min etc.

Determinarea TmPAH se folosește pentru aprecierea capacității maxime de excreție tubulară. Realizarea probei necesită introducerea i.v. a unor cantități de PAH care realizează concentrații plasmatice de cel puțin 200 mg%, corespunzînd valorii la care mecanismul tubular de secreție al PAH-ului este saturat. Diferența dintre cantitatea de PAH prezintă în urina finală și cantitatea filtrată glomerular în același interval de timp măsoară nivelul maxim al secreției tubulare de PAH, avînd valori medii normale de 80 mg/min (70±10 mg/min/1,73 m^2 după Zosin C (150) și 68±11 mg/min după de Wardener H. E. (147).

A. Tehnica detailată a probei include cateterizarea vezicii urinare cu golire cît mai completă, instalarea unei perfuzii i.v. cu 60 ml soluție PAH 20% și 300 ml inulină 1% în ritm rapid, 20 ml/min, și continuată printr-o perfuzie în ritm lent, de 4 ml/min, a 90 ml soluție PAH 20% și 500 ml soluție inulină 1,2%, recoltarea după 20 min de la începerea probei a unor eșantioane de sînge și urină ca și în cazul determinării TmG, întreruperea perfuziei după recoltarea ultimei probe de sînge, determinarea în laborator a concentrației PAH în sînge și în urină (folosind aprecierea fotometrică a culorii roz obținute prin diazotarea PAH cu nitrat de sodiu și cuplarea cu naftiletilendiamină) și a concentrației plasmatice și urinare de inulină (folosind metoda colorimetrică, pentru aprecierea culorii galbene a complexului fructoză-rezorcină în mediu cu HCl, necesar hidrolizei inulinei) pentru determinarea valorilor FG și calcularea

$$\mathrm{TmPAH} = U_{PAH} \cdot V - P_{PAH} \cdot \mathrm{FG}.$$

B. Valorile FG se pot aprecia și folosind *clearance*-ul de manitol, tiosulfat sau creatinină; PAH poate fi înlocuit cu diodrast, diodin, roșu fenol, penicilină. Măsurarea TmPAH necesită un flux sanguin renal suficient, dar nu neapărat normal (24). Întrucît se consideră că valoarea TmPAH reflectă fidel masa funcțională tubulară renală (130), raportînd valorile *clearance*-ului de PAH la valorile TmPAH se poate aprecia fluxul plasmatic pe unitatea funcțională excretorie renală, avînd valori medii normale de 9±1,5 ml/mg.

Frecvent realizat în cercetări de fiziologie și fiziopatologie renală, TmPAH este rareori determinat pentru necesități clinice, îndeosebi din cauza dificultăților tehnice de realizare a investigației. În evoluția diferitelor nefropatii bilaterale, valorile TmPAH (ca și valorile TmG) scad, în general, paralel cu alterarea funcției renale globale. Întrucît mecanismul excreției PAH este comun cu cel al multor acizi aromatici, inclusiv penicilina, există posibilitatea inhibiței competitive și risc de valori false la determinarea TmPAH.

Capacitatea maximă de excreție tubulară mai poate fi calculată și indirect, după relația:

$$Tm = \frac{D—3{,}4}{4{,}8}$$

în care: D=ultimele două cifre ale valorii densității urinare celei mai mari obținute prin probă de concentrație (tabelul 3.3).

Tabelul 3.3.

Valorile normale ale parametrilor de apreciere a funcției renale
(după Cantaron A., Trumper M.)

Parametru	Valoarea medie	
	bărbați	femei
FG ml/min	130±20	115±15
— *clearance* inulină		
— *clearance* manitol		
FPR ml/min	700±135	600±100
— *clearance* PAH		
— *clearance* diodrast		
FSR ml/min	1 275±245	1 090±180
Fracția filtrată (FF%)	18—20	18—20
Tm excretor		
Tm PAH mg/min	75±13	70±10
Tm diodrast mgI/min	55±15	50—15
Tm secretor	375±80	300±55
Tm Glucoză mg/min		
FP/unitate masă excretorie		
FPR/Tm diodrast ml/mg	9±1,5	8±1,5
FPR/TmPAH/ml/mg	9±1,5	8±1,5
FP/ unitate masă de reabsorbție		
FPR/TmG ml/mg	2±0,4	2±0,5
Filtrare/unitate nefron funcțional		
Cl inulină/TmPAH ml/mg	1,7±0,4	1,5±0,3

CAPACITATEA RINICHIULUI DE ELIMINARE A APEI

Capacitatea rinichiului de a interveni în eliminarea apei se cercetează prin: măsurarea volumului urinar în 24 ore, comparativ cu ingestia de lichide și variațiile greutății corporale, densimetrie fracționată, osmolalitate fracționată, proba de diluție, *clearance*-ul de apă liberă, proba de concentrație și *clearance*-ul osmolar.

Diureza (volumul urinar/24 h), se măsoară colectînd cu exactitate urina tuturor micțiunilor din cursul unei zile, cu golirea completă a vezicii la fiecare micțiune. Diureza normală este de 1 000—2 000 ml, cu variații fiziologice între 500—2 500 ml, dependente de alimentație, temperatura ambiantă și de cantitatea lichidelor ingerate.

Densimetria fracționată (proba Castaigne) constă în măsurarea densității în urina eliminată la fiecare din micțiunile realizate într-un interval de 24 de ore în condiții de regim hidric liber. În prezența unui rinichi funcțional normal, densitatea este diferită de la un eșantion de urină la altul, putînd să înscrie valori de la 1 005 la 1 035, cu o medie de 1 015. Densități cvasiidentice la toate probele de urină indică incapacitatea rinichiului de a se adapta variațiilor de aport lichidian și/sau de sarcină sarcină osmotică. Densități constant superioare valorii de 1 025 sugerează prezența patologică a unei substanțe osmotic active (glucoză, proteine). Densități care nu scad în nici o probă sub 1 010 pot indica pierderea capacității rinichiului de a dilua urina (ca în cazul insuficienței corticosuprarenale). Densități care nu depășesc în nici o probă 1 011, indică incapacitatea rinichiului de a concentra urina. Această probă este utilă în cazurile în care încărcarea lichidiană necesară pentru aprecierea capacității de diluție este contraindicată (stări de hiperhidratare, insuficiență cardiacă) și mai ales cînd nu se poate face restricție lichidiană prelungită, necesară pentru aprecierea capacității de concentrare a rinichiului prin proba de concentrație.

Osmolalitatea fracționată constă în măsurarea osmolalității urinii eliminate la fiecare micțiune spontană într-un interval de 24 de ore, în condiții de regim hidric liber. În mod normal, se înregistrează osmolalități diferite de la o probă de urină la alta, cu valori cuprinse între 50—1 200 mOsm/l, cu medie de 600 mOsm/l, indicînd abilitatea rinichiului de a se adapta la variația aportului lichidian și a sarcinii osmolare, interpretare identică deci celei prezentate la densimetria fracționată. Din considerente de corectitudine științifică și semnificație fiziologică determinarea osmolalității urinare ia din ce în ce mai mult locul înregistrării densității.

Proba de diluție se poate efectua izolat sau ca parte a probei clasice (Volhard) de diluție și concentrație. Dimineața, pe nemîncate, după o prealabilă golire completă a vezicii urinare, pacientul ingeră 20 ml apă/kilocorp (1 200—1 400 ml), în interval de 1/2 h, după care, timp de 4 ore colectează separat urina eliminată prin micțiuni spontane orare. În mod normal, în interval de 4 ore se elimină un volum de urină egal cu volumul de apă ingerat (sau cu cel puțin 80% din acesta), mai mult de jumătate fiind eliminat în primele 2 ore; densitatea urinară scade, în cel puțin o probă, la valori de 1 003 iar osmolalitatea la sub 100 mOsm/l. În insuficiența corticosuprarenală densitatea nu coboară sub 1 010 și osmolalitatea sub 300 mOsm/l. Reducerea capacității renale de a elimina apa însoțește diferite stări patologice care evoluează cu oligurie, opsiurie, edeme, reprezentînd un factor ce se adaugă factorilor extrarenali cu rol primordial în producerea acestor stări.

O situație specială o reprezintă poliuria din cursul unor nefropatii cronice ca și cea dintr-o anumită perioadă evolutivă a insuficienței renale cronice, care se constituie ca mecanism compensator pentru incapacitatea rinichiului de a elimina sarcina osmolară într-un volum redus de lichide. Această nevoie de a apela la un volum crescut de apă pentru eliminarea integrală a sarcinii osmotice într-o urină mai diluată (poliuria „de necesitate“) maschează deficiența rinichiului în eliminarea apei. La acești bolnavi proba de diluție are valori subnormale (eliminări scăzute de urină în primele 4 ore după încărcarea lichidiană), cu toată existența unei poliurii cu densitate urinară scăzută (diureze peste 2 500 ml) (24).

Clearance-ul de apă liberă reprezintă cantitatea de apă ce trebuie adăugată sau sustrasă urinii pentru a-i aduce osmolalitatea la valori egale osmolalității plasmei și se măsoară prin diferența dintre volumul urinar (debitul urinar) = V și *clearance*-ul osmolar Closm (vezi mai departe).

$$\text{Closm} = \frac{\text{Uosm} \times \text{V}}{\text{Posm}}$$

în care: Uosm = osmolalitatea urinii; V=debit urinar/ml/min sau ml/sec; Posm = osmolalitatea plasmei.

$$\text{Cl}_{\text{H}_2\text{O}}\ \text{liberă} = \text{V} - \text{Closm} = \text{V} - \frac{\text{Uosm} \times \text{V}}{\text{Posm}} = \text{V}\left(1 - \frac{\text{Uosm}}{\text{Posm}}\right).$$

Clearance-ul de apă liberă este nul (0) în condițiile în care se formează și se elimină urină izoosmotică cu plasma. În absența hormonului antidiuretic (diabet insipid hipofizar) se elimină o urină foarte diluată, cu *clearance* de apă liberă pozitiv. Invers, în condiții de exces de ADH circulant (sindrom Parhon, tumori maligne secretante de ADH-like, îndeosebi carcinoame pulmonare) se produce o reabsorbție de apă (la nivelul tubilor distali și colectori), neparalelă cu cantitatea de substanțe active osmotic și acestea rămîn în cantități mari într-o urină cu volum lichidian redus, rezultînd un *clearance* de apă liberă negativ.

$\text{Cl}_{\text{H}_2\text{O}}$ se poate calcula prin determinarea osmolalității plasmei (însumînd concentrațiile osmotice ale ureei, glucozei, Na^+, K^+, după formula Osm plasmei (mOsm/l) = (uree plasmatică (g/l)$\times$16)+(glicemie (g/l)$\times$5,5)+(Na+K(mmol/l)$\times$2) și a osmolalității urinei (însumînd concentrațiile osmotice ale ureei, Na, K după formula:

$$\text{Osm urinii mOsm/l} = (\underset{\text{g/l}}{\text{uree urinară}} \times 16) + (\underset{\text{mmol/l}}{\text{Na+K}}) \times 2.$$

Calculul oferă valori doar „aproximative“, care însă pot fi utilizate pentru nevoile practice.

Diluția urinii este rezultatul eliminării de apă liberă (*clearance* pozitiv). În condiții fiziologice, diluția urinii este paralelă cu volumul de apă ingerată. Gradul de diluție este dependent de: volumul de urină care ajunge în segmentul din nefron unde se realizează diluția, el însuși dependent de FG și reabsorbția tubulară proximală; reabsorbția izolată de substanțe osmotic active (Na, în special) la nivelul ramurii ascendente a ansei Henle (nepermeabilă pentru apă), tubului distal și colector; valoarea secreției de ADH; integritatea anatomică și funcțională a ramurii ascendente a ansei Henle și a tubului colector. Reducerea FG se însoțește numai tardiv de afectarea mecanismului de diluție, de exemplu în stadiile tardive ale IR cronice, cînd *clearance*-ul de creatinină scade sub 15 ml/min. Reducerea sarcinii osmolare (regim desodat, dietă hipoproteică, stări de hemodiluție) micșorează capacitatea de eliminare renală a apei. Mărirea reabsorbției tubulare proximale a Na^+, aducînd în zona de diluție o urină hipoconcentrată în Na^+, cu realizarea unui gradient de Na^+ tubulo-interstițial micșorat, reduce cantitatea de apă liberă eliminată. În condițiile producerii excesive de ADH sau produși ADH-like se realizează un *clearance* de apă liberă negativ (cu natriureză crescută).

Capacitatea tubulară de diluție se reduce la administrarea de substanțe care măresc permeabilitatea pentru apă a tubului colector (de exemplu, glucocorticoizi) sau influențează secreția de ADN ori sensibilitatea celulelor tubulare la ADH (clorpropramidă, clofibrat, carbamazepină, ocitocină) și la folosirea de substanțe care interferează cu reabsorbție de NaCl în ansa Henle sau în sectorul cortical de diluție (diuretice tiazidice, furosemid).

Proba de concentrație. Investigarea capacității de concentrare a rinichiului se realizează prin mai multe modalități.

1. Măsurarea densității urinii (v. ant.) se efectuează fie în urina primei micțiuni de după trezire, fie ca densimetrie fracționată (proba Castaigne, descrisă anterior), fie sub forma „testului la 2 ore“, reprezentat de o probă Castaigne modificată de Mosenthal: în condiții de regim liber (cu conținut rezonabil de lichide, sare și proteine), administrat în trei mese la orele 8—12—17, fără a se ingera lichide sau alimente între mese și nici în cursul nopții (după ora 17,00); urina primei micțiuni (ora 8,00) a zilei următoare se îndepărtează și apoi se colectează urina prin micțiuni efectuate la 2 ore interval, timp de 12 ore (8—20) și urina de la micțiunea dimineții următoare. Pentru un rinichi normal, densitatea este diferită în diversele probe de urină, cu variații de cel puțin 10 u între valoarea maximă și cea minimă înregistrate, iar în urina celei de a 2-a dimineți (reprezentînd urina formată în cursul nopții) densitatea este de $\geqslant 1\,018$; volumul de urină eliminat în cele 12 ore de zi trebuie să fie de 3—4 ori mai mare decît cel al urinii formate peste noapte. În prezent, cei mai mulți nefrologi consideră determinarea densității urinare ca neavînd bază fiziologică, neexistînd paralelism între greutatea specifică a unei substanțe și puterea rinichiului de a o concentra (de exemplu densități de 1 060 se pot înregistra imediat după efectuarea unor urografii, substanțele iodate de contrast avînd D mare; asemenea valori însă nu se constată nici chiar în deshidratările masive cu eliminarea unei urini extrem de hiperconcentrate). Ca urmare, în aprecierea funcției de concentrare a rinichiului se preferă probe de mai mare exactitate.

2. Determinarea osmolalității în urina primei micțiuni la trezire (osmolalitatea primei urini de dimineață). În condiții de regim liber, înregistrarea unei omolalități de $\geqslant 700$ mOsm/l exclude un deficit semnificativ al funcției de concentrare.

3. Determinarea osmolalității fracționate (după protocolul probei Castaigne descris la „diluție“) necesită colectarea separată a fiecărei micțiuni timp de 24 de ore, în condiții de regim liber. În mod normal, osmolalitatea este variabilă de la o probă de urină la alta, atingînd în cel puțin un eșantion valori de 800 mOsm/l și în cel puțin un eșantion valori sub 300 mOsm/l.

4. „Testul de 16 ore“ (Addis modificat de Fishberg): la ora 18,00 alimentație cu maxim 200 ml de lichide și conținut bogat în proteine, după care nu se mai ingeră nimic pînă la sfîrșitul testului. Se colectează se-

parat urina eliminată prin micțiuni efectuate la orele 8—9 și 10 ale dimineții următoare și se determină osmolalitatea. Cel puțin o probă trebuie să aibă ≥ 700 mOsm/l (70), iar după Fishberg, cel puțin o probă trebuie să înregistreze D ≥ 1 025.

5. „Testul de 38 ore“ (Lashmet și Newburgh): ultima ingestie obișnuită de lichide și alimente la ora 22,00. În ziua a II-a, la ora 8,00, golirea vezicii, apoi dietă specială cu 40 g proteine, 104 g grăsimi, 204 g hidrocarbonate (conținînd un total de 1 900 cal) și 1 g NaCl, alimentele fiind repartizate în 3 prînzuri. Se colectează urina din 24 ore. În ziua a III-a post complet, cu colectarea urinii la orele 10 și 24.

În aceste condiții, în mod normal D atinge, în cel puțin o probă, valori de 1 029—1 032.

Testul este adesea neplăcut pentru bolnav și poate fi uneori periculos. Dacă în aceste condiții de restricție lichidiană persoana pierde peste 4% în greutate la sfîrșitul primei zile, proba se întrerupe. În practică, testul este extrem de rar utilizat, neavînd avantaje apreciabile față de probe mai simple și mai bine tolerate.

6. Proba de concentrație Volhard (corespunzătoare părții a doua a testului original, proba Volhard de diluție și concentrație) constă în determinarea volumului și densității (osmolalității) în eșantioanele de urină recoltate prin micțiuni la 3 ore pe durata a 24 de ore; în timpul probei se restrînge aportul lichidian la maximum 400 ml/zi și se consumă alimente cu conținut bogat în proteine și sare. În mod normal, volumul total de urină colectat nu depășește 800 ml iar densitatea atinge, în cel puțin o probă, 1 025, la tineri putînd atinge chiar 1 035—1 040; osmolalitatea este cel puțin o probă de 800 mOsm/l. În caz de volum urinar total mai mare de 800 ml, proba trebuie repetată sub control riguros al ingestiei de lichide și conținutului de alimente. Dacă nici după repetare nu se înregistrează D=1 025, se poate prelungi proba cu 12—24 de ore, uneori concentrația maximă atingîndu-se de-abia după 48 de ore. Proba este adeseori neplăcută pentru bolnavi, determinînd un bilanț negativ sever pentru lichide și putînd deveni periculoasă în caz de pierderi ponderale ≥4% din greutatea inițială. Dă constant rezultate false la pacienții edematoși, și uneori în raport cu influențe emoționale („diureza emoțională“).

7. Testul de 16 ore modificat. Se instituie un regim sec de la ora 16,00 (prima zi) și se golește vezica la ora 22. Colectarea la ora 8,00 (ziua a II-a) a unei urini cu osmolalitate ≥800 mOsm/l indică o funcție de concentrare bună. Testul poate fi ameliorat prin administrarea, la începutul perioadei de restricție lichidiană, a 40 mg furosemid i.v.

8. Proba de concentrație cu tanat de pitresină (soluție uleioasă); în ziua I, de la ora 18,00, nu se mai ingeră lichide, iar la ora 20 se injectează s.c. 5 u tanat de vasopresină. În ziua următoare, la ora 10,00 urina micționată se colectează, după care se întrerupe restricția lichidiană; dacă apare senzația de sete intensă aceasta poate fi întreruptă mai devreme. În mod normal în urina colectată, osmolalitatea trebuie să fie ≥800 mOsm/l la D≥1 020. Efectul vasopresiunii durează 24—48 h, ceea ce permite repetarea testului. Testul se execută cu prudență la copiii alimentați cu lapte, care pot face ușor „intoxicație cu apă“. La injectarea pitresinei trebuie avut grijă să se încălzească fiola și să se agite conținutul, pentru a îndepărta posibila precipitare a hormonului.

Valorile înregistrate la proba de concentrație exprimă calitatea funcției de concentrare a rinichiului în condițiile respectării riguroase a protocolului și fără a se recurge la o restricție severă de lichide.

9. Proba „simplificată" cu tanat de pitresină: se injectează 2 u de hormon i,m. și se colectează urina după 4 ore. Se consideră normală D$\geqslant$1 025 sau osmolalitatea $\geqslant$900 mOsm/l.

Clearance-ul osmolar definește capacitatea rinichiului de a elimina substanțele solide dizolvate în plasmă și se determină prin calcul, utilizînd valorile osmolalității plasmatice și urinare. Ca orice determinare de *clearance* el exprimă volumul de plasmă (în ml) complet depurat de substanțele osmotic active în unitatea de timp (minut sau secundă).

$$Cl_{osm}=\frac{V_{oSm}}{P_{omS}}\cdot V$$

U_{osm}=osmolalitatea urinii; V=debitul urinar; P_{osm}=osmolalitatea plasmei.

În condițiile eliminării sarcinii osmolare într-o urină izoosmotică cu plasma, volumul acestei urini izotonice este cunoscut sub numele de *clearance osmolar* (Closm). Cînd volumul actual de urină este izoosmotic, Closm/Posm=1,0, *clearance*-ul osmolar este egal cu debitul urinar.

Determinarea *clearance*-ului osmolar necesită deci măsurarea osmolalității plasmatice, a debitului și osmolalității urinare. Prelevarea sîngelui se face pe heparină iar a urinii se face în vas curat, fără urme de detergent. Determinarea osmolalității se poate realiza prin:

— măsurarea rezistivității electrice prin metoda Kohlrausch (folosind puntea Wheatsone cu curent alternativ);

— determinarea punctului crioscopic cu termometrul Beckman, metodă curent folosită în practica clinică;

— determinarea punctului de vaporizare (rar utilizată în practică);

— însumarea osmolalității substanțelor solide aflate în soluție (v. *clearance*-ul apei libere).

Exprimarea rezultatelor se face: — în Δ crioscopic plasma normală, Δ crioscopic=—0°56; urină normală, Δ crioscopic=1°49); — în mOsm/l sau mOsm/kg (în practică nefăcîndu-se diferențe între aceste două moduri de exprimare). Osmolalitatea plasmei normale=300 mOsm/l apă; osmolalitatea urinii normale în condiții de regim liber=800 mOsm/l apă, cu raport $\frac{\text{osmolalitate plasmatică}}{\text{osmolalitate urinară}}$=1/3, în condiții de concentrare urinară maximă putînd ajunge la 1/4.

Tulburări de diureză. Diureza variază considerabil în raport cu volumul lichidelor ingerate și alimentație.

Eliminarea unui volum de urină peste 2 500 ml/24 h realizează *poliuria*. Un volum urinar sub 500 ml/24 h reprezintă oliguria; la valori ale oliguriei sub 300 ml/24 h, se vorbește de oligo-anurie. Anuria este definită teoretic ca diureză nulă, ceea ce se întîlnește cu totul excepțional în practică; în mod obișnuit, în stările anurice diureza este între 200—50 ml/24 h.

Interpretarea modificărilor de diureză se face în raport cu contextul clinic, curba ponderală, compoziția urinii eliminate și debitul urinar (75).

Un rinichi funcţional normal poate elimina urină de volum şi compoziţie variabilă, în raport cu situaţii fiziologice sau patologice diverse.

Poliuria se datorează fie eliminării unor cantităţi anormal de mari de substanţe solvite, care necesită creşterea volumului de apă eliminată, fie limitării capacităţii rinichiului de a concentra urina şi a conserva apa, ca urmare a unor cantităţi reduse de ADH.

În condiţiile în care poliuria este consecinţa eliminării în urină a unor cantităţi exagerate de substanţe osmotic active prezente în plasmă, se realizează diureza osmotică, întîlnită în:

— diabetul zaharat cu glicemii peste 1,80 g‰, cu cantităţi de glucoză în filtratul glomerular care depăşesc Tm glucozei şi a căror eliminare în urina definitivă necesită un volum crescut de apă;

— hiperazotemii de cauză extrarenală sau din cursul evoluţiei I.R. cronice, situaţie în care concentraţia sanguină crescută a ureei acţionează ca un diuretic osmotic;

— în caz de prezenţă în plasmă de substanţe osmotic active (de exemplu manitol).

Limitarea capacităţii rinichiului de a concentra urina şi a conserva apa apare în: diminuarea secreţiei de ADH (diabetul insipid neurohipofizar), inhibarea secreţiei de ADH în condiţiile ingerării unui volum mare de lichide (polidipsia psihogenă, etilism acut şi cronic, „cura de diureză“), scăderea răspunsului celulelor tubilor colectori la ADH în boli renale cronice, îndeosebi tubulo-interstiţiale (pielonefrită cronică), faza de reluare a diurezei în IRA, stările de hiperglicemie cu hipercalciurie (de exemplu, hiperparatiroidism) (86), stările de depleţie potasică (nefropatie kaliopenică, „nefrita care pierde K“), diabetul insipid nefrogen familial, rinichiul polichistic etc.; eliminarea edemelor (în insuficienţa cardiacă congestivă, sindromul nefrotic etc.); după îndepărtarea unui obstacol de pe căile urinare (de exemplu poliuria după colica renală de cauză litiazică).

Oliguria reprezintă un debit urinar scăzut, adeseori insuficient pentru a elimina cantitatea de substanţe solide care trebuie excretate pentru a menţine constanţa mediului intern al organismului; ea se produce în condiţii patologice caracterizate prin reducerea fluxului sanguin renal şi/sau a filtrării glomerulare.. Oliguria apare în: stări de hipovolemie (prin pierderi exagerate de lichide prin vărsături, diaree, transpiraţii, intervenţii chirurgicale, hemoragii etc.), condiţii cu debit cardiac scăzut, cu reducerea secundară a fluxului sanguin renal (insuficienţă cardiacă, şoc cardiogen); hipotensiune sistemică cu scăderea presiunii eficiente de filtrare la nivel glomerular (colaps de diverse cauze); boli renale glomerulare sau afectarea glomerulară în evoluţia unor boli sistemice, cu reducerea filtrării glomerulare ca urmare a reducerii numărului nefronilor funcţionali; nefropatii vasculare, tubulo-interstiţiale diverse, cu reducerea parenchimului renal; afecţiuni obstructive ale căilor renale cu hiperpresiune deasupra obstacolului şi reducerea secundară a presiunii eficiente de filtrare; stadiile terminale ale IR cronice, cu reducerea cantitativă importantă a parenchimului renal.

Modificările de diureză amintite au semnificaţie diferenţială şi în funcţie de compoziţia urinii eliminate (v. tabelul cu „Compoziţia urinii normale şi variaţiile fiziologice“). Urina normală este hiperosmolară în raport cu plasma ($U_{osm}/P_{osm}=3$), în termeni de densitate fiind considerată normostenurică la D=1 020 în cel puţin o probă de urină din cursul unei zile în condiţii de dietă liberă şi putînd atinge 1 035—1 040 în cursul unei probe de concentraţie. Hiperstenuria exprimă urină cu D⩾1 035 în condiţii de regim liber, exprimînd prezenţa în urină a unor cantităţi mari de substanţe osmotic active, normal prezente în urină (uree, proteine), sau a unor substanţe osmotic active sau cu densitate mare, absente în urina normală (glucoză, substanţe iodate de contrast, manitol). Hipostenuria reprezintă eliminarea unei urini cu D sub 1 017 în condiţii de dietă liberă şi nedepăşind 1 019 la proba de concentraţie. Apare în afecţiuni tubulare şi tubulo-interstiţiale, în evoluţia unor boli glomerulare cronice sau alte nefropatii cu reducerea numărului nefronilor funcţionali (nefroangioscleroză, în drepanocitoză (în stadiile precoce hipostenuria avînd caracter tranzitoriu iar mecanismul fiind neelucidat), în perioada de eliminare a edemelor, în evoluţia IR cronice, în perioada de reluare a diurezei în IRA.

Izostenuria indicînd un grad mai sever de afectare a funcţiei de concentrare a rinichiului constă în eliminarea de urină cu D=1 010—1 011, similară densităţii plasmei.

Subizostenuria reprezintă eliminarea de urină cu D⩾1 009, exprimînd în general leziuni ale tubului distal şi colector cu reducerea răspunsului celulelor la ADH sau lipsa unor cantităţi adecvate de ADH circulant; este întîlnită în diabetul insipid (corectată prin administrare de vasopresină), diabetul insipid nefrogen familial (necorectată prin administrare de vasopresină), unele nefropatii tubulo-interstiţiale cronice (pielonefrite cronice cu tulburare funcţională de tipul „nefritei care pierde apă“), precum şi în stadiile terminale ale IR cronice (86, 92).

În termeni de osmolalitate, urina normală este hiperosmolară în raport cu plasma (300 mOsm/kg), avînd în condiţii de regim liber aproximativ 800 mOsm/kg şi în condiţii de concentrare maximă 1 200—1 300 mOsm/kg. În hipostenurie, osmolalitatea urinară nu depăşeşte 700 mOsm/kg în cursul unei probe de concentraţie; izostenuria reprezintă o urină cu conţinut de aproximativ 300 mOsm/kg, în condiţii de concentrare maximă, fiind deci izoosmolară cu plasma; subizostenuria corespunde eliminării unei urini hipoosmolare faţă de plasmă (sub 300 mOsm/kg), în condiţii de concentrare maximă. În patologie se întîlnesc situaţii variate, după cum modificările volumului urinar se însoţesc sau nu de modificări de osmolalitate urinară.

Pseudonormaluria constă în eliminarea în 24 ore a unui volum normal de urină hipostenurică (D<1 019; Osm<700 mOsm) şi se întîlneşte în IR cronică, în perioada de trecere de la stadiul compensat prin poliurie la cel decompensat cu retenţie azotată fixă.

Oliguria normo- sau hiperstenurică, diureză sub 800 ml/24 h cu densitate urinară normală, apare în condiţii de reducere a fluxului sanguin renal, în GNDA, în condiţie de proteinurie masivă (de exemplu, sindromul nefrotic), în prezenţa de substanţe ADH-like în circulaţie (carcinom bronşic). Oliguria cu hipostenurie, precum şi oliguria cu izostenurie, se întîlnesc în nefropatii diverse, îndeosebi glomerulare, cu reducerea progresivă a cantităţii de parenchim renal funcţional, exprimînd existenţa unei insuficienţe renale cronice avansate. Oliguria cu subizostenurie este caracteristică stadiilor terminale ale insuficienței renale cronice, mai ales cînd aceasta este urmarea unor afecțiuni tubulo-interstițiale.

În poliurii valorile osmolalității pot indica mecanismul și uneori chiar cauza poliuriei. Poliuria hiperstenurică, volum de pe 2 500 ml/24 h, cu urină avînd $D \geqslant 1\,025$, semnifică prezența unor cantități importante de substanțe osmotic active: uree, glucoză, manitol (administrat). Poliuria cu densitate urinară normală se întîlnește de obicei în condițiile coexistenței diabetului zaharat cu o nefropatie tubulo-interstițială, care reduce capacitatea renală de concentrare a urinii. Poliuria hipo- sau izostenurică este tipul cel mai frecvent întîlnit: nefropatii tubulo-interstițiale vasculare, eliminarea edemelor și este caracteristică pentru IRA în perioada de reluare a diurezei și pentru IR cronice în perioada de compensare prin poliurie. Poliuria cu subizostenurie recunoaște ca etiologii: diabetul insipid neurohipofizar, diabetul insipid nefrogen; unele nefropatii tubulo-interstițiale (pielonefrită cronică cu sindrom de „nefrită care pierde apă“, rinichi polichistic).

Tabelul 3.4

Modificări de diureză

Pseudonormalurie — IR cronică
Oligurie — normostenurică — FSR
— GNDA
— pseudonormostenurică — SN
— hipostenurică — nefropatii cronice — glomerulare
— vasculare
— izostenurică — drepanocitoze (?)
— subizostenurică — IR cronică (uremie terminală)
Poliurie — hiperstenurică — „Diureză osmotică“ — diabet zaharat
— hipercatabolism
— pseudonormostenurică — IR cronică compensată prin poliurie
— hipostenurică — nefropatii — tubulo-interstițiale
— vasculare
— izostenurică — eliminarea edemelor
— subizostenurică — DI
— DI nefrogen
— nefropatii tubulo-interstițiale cu „nefrită care pierde apă“.

Testele pentru aprecierea stării mecanismelor de acidifiere renală au fost convențional grupate în funcție de cele două sedii principale ale procesului de acidifiere, tubul contort proximal și segmentul distal al nefronului.

A. *Aprecierea mecanismelor de acidifiere la nivelul tubului contort proximal* constă din măsurarea ratei reabsorbției bicarbonatului la diferite nivele plasmatice ale acestuia și este cunoscută sub denumirea de *testul încărcării cu bicarbonat.*

După instalarea unei perfuzii de soluție de bicarbonat 5%, se determină valorile bicarbonatului urinar și ale filtratului glomerular pentru diferite niveluri de bicarbonat plasmatic. La valori joase ale bicarbonatului plasmatic (sub 24 mEq/l), reabsorbția proximală de bicarbonat este de 100%, astfel încît urina finală nu conține bicarbonat. Reabsorbția proximală a bicarbonatului crește progresiv, pînă la concentrația de 24—26 mEq/l ale bicarbonatului plasmatic, urina finală neconținînd bicarbonat. Acesta începe să apară în urină după ce se depășește capacitatea maximă de reabsorbție a bicarbonatului la nivelul tubului proximal (Tm HCO_3), înregistrîndu-se pentru concentrații de peste 28 mEq/l ale bicarbonatului plasmatic (45, 96, 110).

În acidozele tubulare proximale este prezent un deficit al reabsorbției bicarbonatului, acesta apărînd în urină în concentrații plasmatice inferioare pragului normal, Tm HCO_3 fiind în majoritatea cazurilor atins la valori în jur de 18 mEq/l ale bicarbonatului din sînge (5). O excreție urinară de bicarbonat mai mare de 15%, în condiții de concentrații plasmatice normale de bicarbonat, reprezintă al doilea element diagnostic al acidozei tubulare proximale (5). Valorile normale ale pH-ului urinar, ale excreției acide totale și ale acidității titrabile se asociază anomaliilor de reabsorbție a bicarbonatului. În afara acestor anomlii, bolnavii prezintă și alte semne de disfuncție tubulară proximală, întrucît defectul interschimbului Na^+/H^+ afectează și transportul dependent de energie al glucozei, aminoacizilor etc. (110).

B. *Aprecierea mecanismului de acidifiere la nivelul tubului contort distal* constă, în principal, din determinarea pH-ului urinar, acidității titrabile, excreției acide totale și a excreției de amoniu în cursul stării de acidoză metabolică spontană sau indusă.

1. *Testul de acidifiere provocată a urinii prin administrare de clorură de amoniu.* În forma sa inițială, testul durează mult (peste 7 zile), necesită spitalizare și determinări repetate de laborator, fiind uneori greu suportat de bolnavi. Astăzi se practică aproape exclusiv testul „scurt“ (Wrong și Davies, 1959), accesibil explorării clinice curente, inclusiv în condiții de ambulator (45). După o prealabilă recoltare a 1—2 eșantioane de urină formată în cursul nopții și al dimineții, bolnavul ingeră, în decurs de 30—45′, clorură de amoniu în cantitate de 0,10 g/kilocorp, preparată sub formă de capsule sau soluție apoasă. Se colectează în vase separate urina emisă spontan din oră în oră, timp de 6 ore, și se recoltează probe de sînge venos sau arterial pentru determinări de electroliți și pH la începutul probei și după 3 ore de la administrarea clorurii de amoniu (110).

Adultul sănătos formează în timpul probei urini cu pH mai mic de 5,5 și cu aciditate titrabilă mult crescută, excreția acidă totală și excreția de amoniu fiind de asemenea crescute (45); în cursul probei bicarbonatul plasmatic scade foarte puțin (2 ~ 5 mEq/l) iar pH-ul sanguin nu se modifică semnificativ (110). Eltinkton J. R. (cit. de 11) propune determinarea unor indici ai *clearance*-ului ionilor de H (I_{CH}) la sfîrșitul probei:

$$I_{CH^+} = \frac{U_{H^+} \times V}{S_{HCO_3^-/l}} \text{ cu valori normale de 2,7 (1,4—3,4)}$$

în care U_{H^+} este excreția acidă totală, $S_{HCO_3^-}$ concentrația plasmatică a bicarbonatului, iar V volumul urinar.

$$I_{CAT} = \frac{V_{AT} \times V}{S_{HCO_3^-/l}} \text{ cu valori normale de 0,75 (0,6—1,0),}$$

în care: V_{AT} este aciditatea titrabilă.

$$I_{CNH_4^+} = \frac{V_{NH_4^+} \times V}{S_{HCO_3^-/l}} \text{ cu valori medii de 1,32 (0,8—2,4).}$$

în care: $V_{NH_4^+}$ este excreţia ionului amoniu.

În acidozele tubulare distale rinichiul nu mai poate acidifia la maximum urina, pH-ul acesteia nu scade sub 5,5 iar valorile acidităţii titrabile şi ale excreţiei acide totale sînt scăzute; excreţia de amoniu apare variabilă sau poate creşte moderat după încărcare (45). Indicii *clearance*-ului H^+ se modifică, ICH^+ şi ICAT scad în timp ce $ICNH_4^+$ rămîne nemodificat (11).

2. *Testul de acidifiere provocată a urinii prin administrare de sulfat de sodiu*. Se administrează sulfat de sodiu după o doză prealabilă de 9 fluorohidrocortizon (sau alt produs cu acţiune echivalentă), pentru stimularea retenţiei de sodiu. Răspunsul renal normal se înregistrează sub forma scăderii sub 5,5 a pH-ului urinii şi a creşterii valorilor acidităţii titrabile şi excreţiei de amoniu. Absenţa unui astfel de răspuns indică suferinţa segmentului distal al nefronului (110).

3. *Testul Halpern* constă din determinarea gradientului CO_2 urinar — CO_2 sanguin (59) şi este considerat ca unul din cei mai sensibili indicatori. La adultul cu funcţie de acidifiere tubulară distală intactă, valorile pCO_2 urinar sînt net superioare valorilor pCO_2 în sînge, gradientul lumen/sînge fiind în medie de 35 mmHg. Bolnavii cu deficit de acidifiere distală au valori scăzute, de obicei sub 10 mmHg ale gradientului (14).

4. *Testul determinării radioimunologice a aldosteronului şi reninei* este necesar pentru o evaluare completă a funcţiei de acidifiere a nefronului distal, funcţie care necesită concentraţii normale de aldosteron şi un răspuns corespunzător al celulelor tubulare distale la acţiunea mineralocorticoizilor (94).

Acidozele tubulare distale sînt frecvent asociate cu anomalii ale metabolismului calciului de tipul hipercalciuriei, nefrocalcinozei şi nefrolitiazei (95); ele pot fi complete sau incomplete, testele de acidifiere provocate avînd valoare îndeosebi pentru diagnosticul formelor latente, incomplete.

Toate acidozele tubulare renale (proximale sau distale) se însoţesc, atunci cînd sînt suficient de exprimate, de acidoze hipopotasemice şi hipercloremice (5, 110). Spre deosebire de acestea, disfuncţiile globale ale nefronului distal se însoţesc de hiperkaliemie şi grade variate de pierdere renală de sare (94, 95).

În insuficienţa renală globală de diferite etiologii, acidoza metabolică apare atunci cînd funcţia renală se reduce la mai puţin de 25% din valorile normale şi are ca mecanism principal reducerea excreţiei renale de amoniu (10). Deoarece fiecare nefron restant îşi poate creşte de 4—5 ori producţia de amoniu, se explică de ce acidoza apare la o reducere atît de mare a funcţiei renale (şi a numărului de nefroni funcţionali) (3, 71, 121). Acidoza uremică este la început normokaliemică şi normo- sau hipercloremică, în funcţie de gradul scăderii filtrării glomerulare (71). Pierderea de bicarbonat, consumat în reacțiile cu acizii metabolici, care continuă să se producă și în condiții de uremie, necesită înlocuirea cu alți ioni negativi, pentru menținerea electronegativității (37); în uremia avansată, acești ioni sînt reprezentați îndeosebi de sulfații și fosfații retenționați în lichidul extracelular. Din această cauză, la determinările curente bicarbonatul seric apare scăzut iar clorul relativ normal, uremia avansată producînd o acidoză metabolică normocloremică cu „gaură“ anionică mare [Gaură anionică$=Na^+$ mEq/l—(HCO_3^- mEq/l+Cl mEq/l=valori normale $\leqslant 12$ mEq/l]. Creșterea diferenței (gaura anionică) dată de retenția anionilor metabolici compensează electropozitivitatea Na^+ (37, 96). Creșterea volumului extracelular, creșterea filtrării pe fiecare nefron restant și hiperparatiroidismul secundar (prezente în diferite etape ale insuficienței renale globale) contribuie la constituirea unei insuficiențe tubulare proximale, urmată de pierderi urinare de bicarbonați și agravarea acidozei metabolice uremice (110).

Tabelul 3.5

Valorile normale ale excreției acide totale, acidității titrabile, excreției ionului NH_4 și ale pH-urinar (după 11)

Excreția acidă totală (AH+) este alcătuită din H+ potențial ionizabili (aciditate titrabilă A_{TA}) și H+ neionizabili legați sub forma ionului NH_4^+ ($A_{NH_4^+}$):

$$A_{H^+} = A_{TA} + A_{NH_4^+}$$

Excreția acidă netă (efectivă) ($A^+_{H\ eff}$):

$$A_{H^+\,eff} = A_{H^+} - A_{HCO_3^-} = (A_{TA} + A_{NH_4^+})$$

Valorile normale în condițiile unei diete mixte:

Excreția acidă totală A_4^+	30—80 mmol/l
Aciditatea titrabilă A_{TA}	10—30 mmol/l
Excreția NH_4+$A_{NH_4^+}$	20—50 mmol/l
$A_{NH_4^+}/A_{TA}$	1,28±0,14
pH urinar	4,5—8,2

INVESTIGAȚIA METABOLISMULUI FOSFO-CALCIC ÎN BOLILE RENALE

Teste statice

1. *Calcemia* se determină în plasma recoltată *à jeun,* nivelul ei normal prezentînd numeroase variații în funcție de aport, vîrstă etc., între limite de 8,5—10,5 mg% (4,5—5,5 mEq/l) sau 2—2,5 mmol/l (45, 76). Fracțiunea ionizată poate fi determinată prin dozări chimice sau pe baza unei formule care utilizează valorile calciului total și ale proteinelor serice (8).

$$Ca^{++} = \frac{6Ca \ \frac{P}{3}}{P+6}\,;$$

Între nivelul seric al calciului și cel al fosfaților există o relație liniară inversă, o creștere a fosfaților de numai 0,10 mg/dl antrenînd scăderea calcemiei cu 0,10 mg/dl (16).

2. *Fosfatemia* (fosforul sanguin) are valori normale cuprinse între 3—4,5 mg% (1,7—2,6 mEq/l), cu variații care țin îndeosebi de aportul elementar și vîrstă (76).

3. *Produsul Ca mg%×P mg%*, cu valori normale mai mici de 53, poate indica risc de calcificări metastatice vasculare și tisulare, cînd este mai mare de 70 (74).

4. *Calciuria* în condiții de dietă obișnuită (cu aport mediu de 850 mg/24 de ore) are valori de 238±75 mg/24 de ore la bărbat și 182±62 mg/24 de ore la femei (2,20—4,96 mmol/d sau 7—10 mEq/24 de ore). Valorile sînt, în general, mai reduse la bătrîni și femei ce folosesc produse antiprogestative. Aportul de sodiu, de glucide și proteine și, în mai mică măsură, cel de calciu influențează valorile calciuriei (76). În condiții de post prelungit, calciuria crește ca efect al acidozei de foame. Există mari variații nictemerale ale calciuriei, oscilațiile cele mai mici înregistrîndu-se noaptea (76). Valoarea normală a raportului calciu urinar/creatinină urinară este de 0,04 (8).

5. *Fosfaturia* are valori normale de 1,2—1,5 g/24 de ore (25—30 mEq/24 de ore sau 26,5—44,9 mmol/d) (76), 95—100% sub formă de fosfat urinar. Cea mai mare parte a fosfatului urinar provine din alimentație și numai o mică parte din producția endogenă. Rata eliminării urinare a fosfaților este maximă în timpul nopții (76).

6. *Determinarea valorilor pH-ului sanguin, natriemiei, potasemiei, magneziemiei și a fosfatazei alcaline* devine necesară în diferite situații clinice care necesită elucidarea și diferențierea unor anomalii ale metabolismului fosfo-calcic.

7. *Determinarea nivelului seric al hormonilor implicați în metabolismul fosfo-calcic* este laborioasă și costisitoare și, de aceea, accesibilă unui număr mic de laboratoare clinice. După metodele mai frecvent folosite, valoarea parathormonului este de 0,6 mg/ml, cu variații în funcție de nivelul calcemiei. Dozarea calcitriolului este deocamdată rezervată aproape exclusiv laboratoarelor de cercetare.

8. *Hidroxiprolina urinară* are valori normale dependente de vîrstă (10—30 mg/24 de ore la adult și 40—90 mg/24 de ore la copil) și se dozează, mai frecvent, în scopul diferențierii hiperparatiroidismului de calciuria idiopatică (46).

Teste dinamice și funcționale

1. *Bilanțul calcic*. Constă în aprecierea diferențelor între aportul controlat de calciu și excreția sa fecală și urinară. Este puțin folosit datorită tehnicii laborioase și perioadei îndelungate de dietă cu conținut controlat de calciu (47).

2. *Turnover-ul calciului*, calculat cu ajutorul izotopilor Ca^{45} și Ca^{47}, are indicații restrînse în patologia renală.

3. *Clearance-ul renal al fosfaților* are valori normale cuprinse între 6,3 și 15,5 ml/min și crește la peste 90% din bolnavii cu hiperparatiroidism (76). Raportul *clearance* fosfați/*clearance* creatinină crește în cursul insuficienței renale cronice și se apropie de 1 atunci cînd filtratul glomerular scade sub 10 ml/min (102).

4. *Determinarea reabsorbției tubulare a fosfaților*, cu valori normale cuprinse între 80—95% din cantitatea de fosfați filtrată glomerular, poate fi uneori utilă în aprecierea unor defecte tubulare renale (134).

5. *Pragul renal teoretic al fosfaților (transportul maxim, TmP)* se calculează prin determinări concomitente și repetate (din 30 în 30 de minute) ale valorilor sanguine și urinare ale fosfaților, după o perfuzie de fosfat anorganic cu o durată de 3 ore; valorile fosfatului seric se înscriu pe orizontală și cele ale fosfatului urinar pe verticală, calculîndu-se o ecuație de regresie și înregistrîndu-se drept valoare prag valoarea înscrisă la punctul în care linia de regresie intersectează orizontala (76, 134).

6. *Indexul excreției fosfaților* (Fourman și Royer), cu valori normale de 0,07—0,09, se obține prin corelarea fracției excretate din fosfatul ultrafiltrat cu nivelul fosfatemiei în cursul unei perfuzii de fosfat. Valori peste normal pot indica un hiperparatiroidism (76).

Testele pentru aprecierea răspunsului extrarenal al anomaliilor metabolismului fosfo-calcic sînt reprezentate de ECG, EMG, cronaximetria și, îndeosebi, examenul radiologic al scheletului, asociat uneori ca biopsia osoasă (ca în cazul osteomalaciei, de exemplu).

ECOGRAFIA RENALĂ

Deși relativ recent introdusă în practica nefrologică modernă, ecografia s-a impus rapid ca o explorare de prim ordin, datorită valorii informațiilor oferite, caracterului său indolor și atraumatic, precum și posibilității de repetare frecventă fără consecințe negative.

Explorarea ecografică a aparatului urinar se practică în modul B (scan B brightness scan) rapid, care permite realizarea unor adevărate secțiuni tomografice și un studiu tridimensional (4); prin îmbunătățirile aduse rezoluției, grație imaginilor în scală gri și sistemului computerizat, pot fi obținute în prezent delimitări foarte precise ale diferitelor structuri renale (107). Calitatea examenului este mult influențată de experiența și competența examinatorului și în parte de pacient, în sensul că poate fi stingherită de interpunere de gaze sau de un panicul adipos foarte gros.

Dacă pacientul este examinat în decubit dorsal, el trebuie să fie pe stomacul gol, deoarece gazele intestinale reflectă complet ultrasunetul și împiedică explorarea rinichiului. Această poziție, în care ficatul bogat în sînge servește ca o „fereastră acustică" pentru rinichiul drept, are avantajul că este mai comodă pentru bolnav și permite totodată un examen al întregului abdomen.

Examinarea ecografică a rinichiului constă în realizarea unor cupe tomografice seriate, atît în axul longitudinal cît și în cel transversal. În condiții normale (fig. 3.10) parenchimul renal se înscrie sub forma unei benzi așezate la periferia rinichiului, groasă de 2—3 cm, omogenă, slab ecogenă și bine delimitată în exterior. Cavitățile sinuzale apar ca zone centrale foarte ecogene, cu limite exterioare neregulate (42).

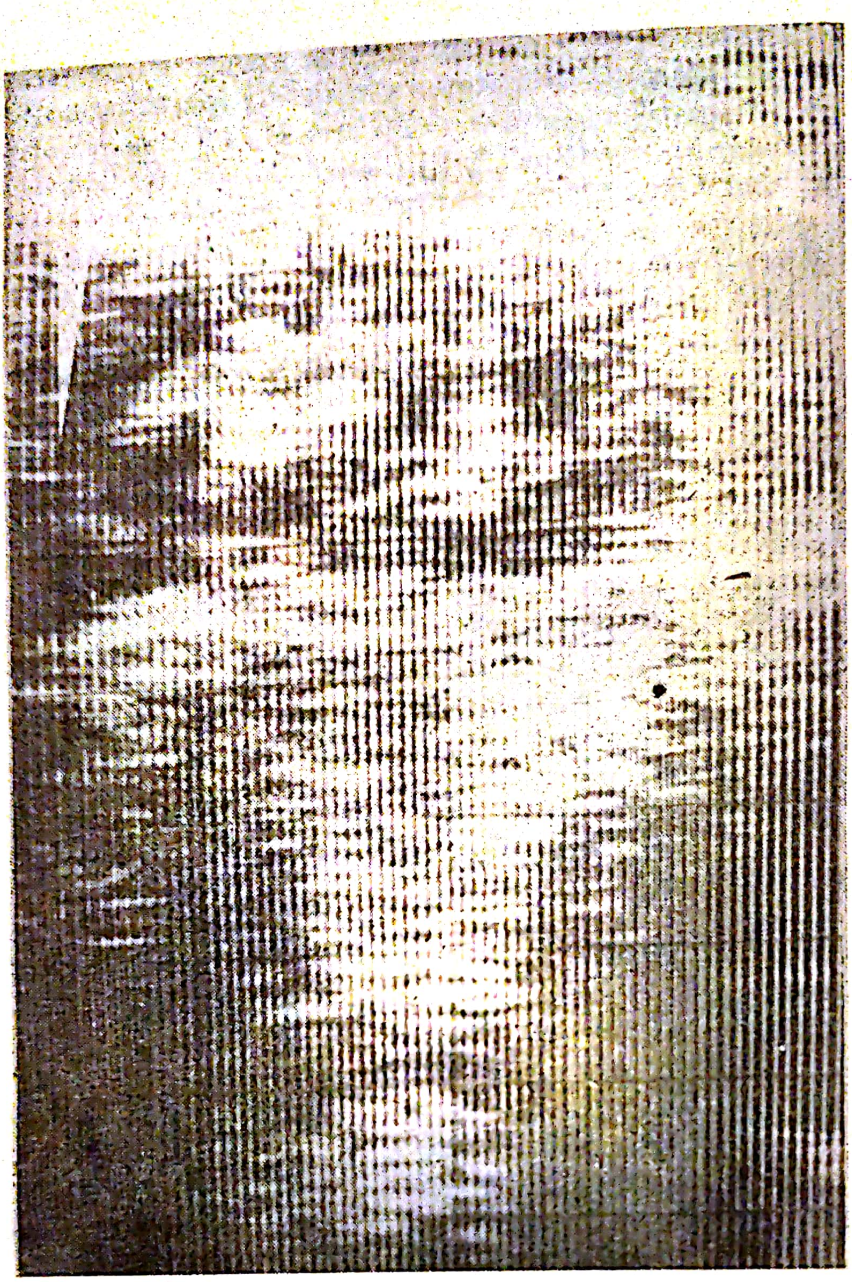


Fig. 3.10. Aspect ecografic normal. Săgeţile indică limitele rinichiului (colecţia dr. I. Vărzaru).

Indicaţiile sînt astăzi numeroase şi uneori cu rol hotărîtor în diagnosticul unor boli renale medicale sau chirurgicale. Aprecierea dimensiunilor, conturului, arhitecturii intrarenale şi spaţiului retroperitoneal poate fi făcută rapid, fără risc chiar şi pentru bolnavi cu insuficienţă renală severă (43). Integrată organic în investigaţia modernă a rinichiului, ecografia se realizează, în principal, în două eventualităţi:

1) Cel mai frecvent ca mijloc complementar urografiei, pentru precizarea unor anomalii radiologice:

— a) Principala indicaţie o reprezintă procesele expansive renale detectate urografic, în care se validează capacitatea ecografiei de a diferenţia, cu o acurateţă de 90%, chisturile renale (fig. 3.11), în marea lor majoritate benigne, de tumorile solide, de cele mai multe ori maligne (fig. 3.12). Criteriile standard pentru diferenţierea ecografică a proceselor

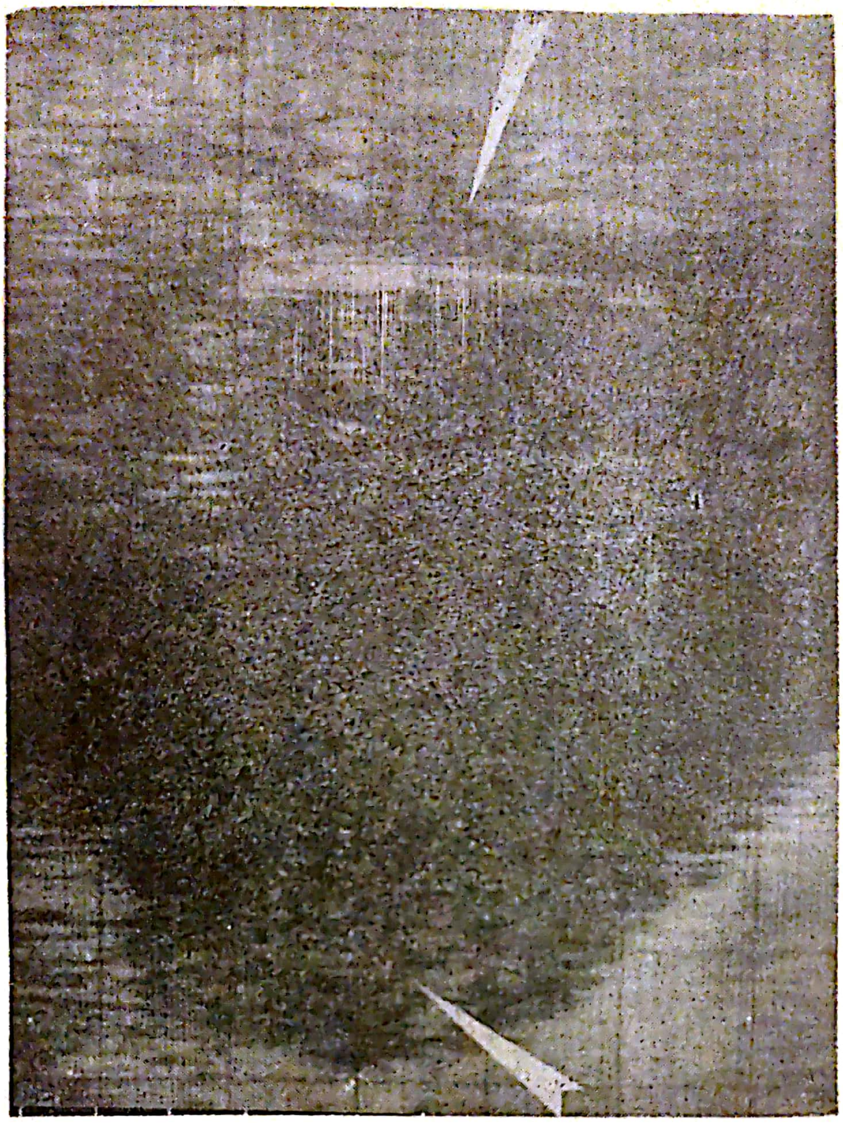


Fig. 3.11. Chist hidatic voluminos. Imagine ecoclară delimitată de țesuturile din jur (colecția dr. I. Vărzaru).

expansive sînt expuse în tabelul 3.6; chisturile pot fi detectate atunci cînd au diametre mai mari de 1—2 cm, iar tumorile solide cînd au mai mult de 3 cm în diametru (42, 43). Aspectul („*pattern*-ul“) ecografic sărac

Tabelul 3.6

Criteriile standard de delimitare ecografică a proceselor proliferative

Pattern / semne	Chistic	Complex	Solid
Ecouri intense	Nu	Da	Da
Delimitarea peretelui	Da	Da	Nu
Atenuarea fasciculului	Nu	Nu	Da
Ecouri tipice	Chist simplu	Chist infectat Abces Tumoare necrozată	Tumoare solidă

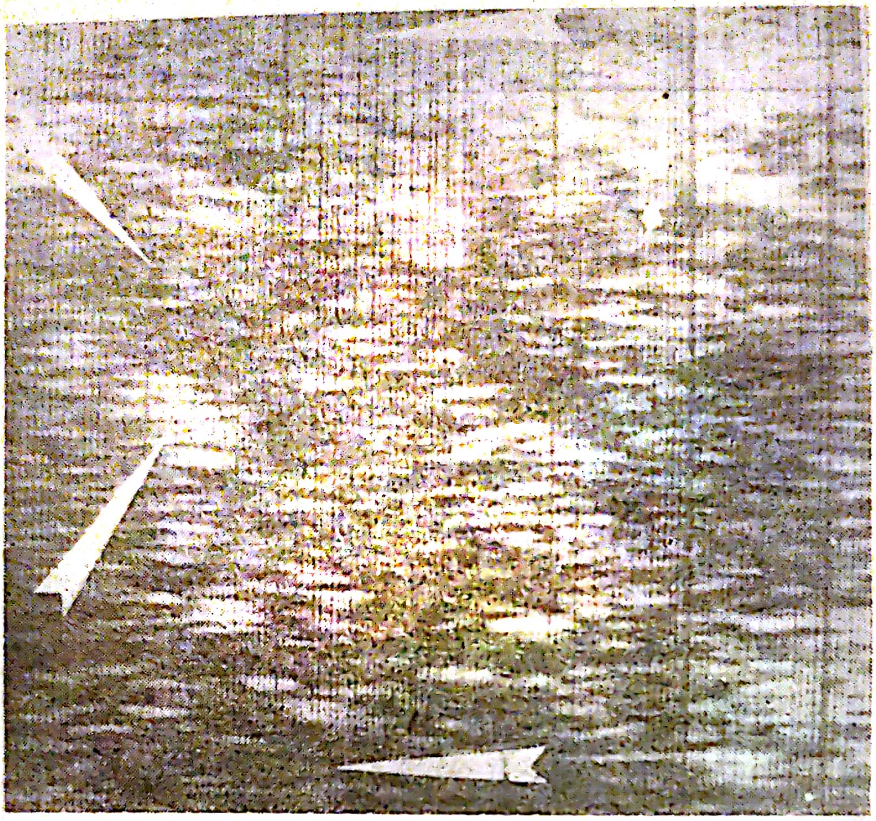


Fig. 3.12. Tumoare renală. Neomogenitate ecogenă cu limite imprecis delimitate (colecția dr. I. Vărzaru).

în ecouri de chist poate fi produs nu numai de lichid, ci și de unele structuri sau țesuturi cu proprietăți acustice similare, cum ar fi tumori cu structură foarte omogenă, anevrisme arteriale renale, hematoame, abcese, neoplasme necrozate (56). Invers, unele chisturi benigne pot realiza un „*pattern* complex" datorită prezenței simultane de sînge, infecție, calcificări sau chiar numai de septuri multiple, intrachistice (27). Mai multe imagini sărace în ecouri într-un rinichi mărit traduc o boală polichistică renală.

— b) Rinichiul mut urografic reprezintă a doua indicație, care are la bază capacitatea ecografiei de a descoperi originea tumorală sau obstructivă a nefuncționalității rinichiului, acuratețea metodei în detectarea cauzei rinichiului mut urografic fiind cuprinsă între 72—98% (85). În obstrucția căilor urinare, acumularea urinii în sistemul colector intrarenal se exprimă ca o zonă centrală ecoliberă, putîndu-se aprecia, de asemenea, dilatarea ureterului și grosimea cortexului renal (43).

— c) Suspiciunea de colecție lichidiană perirenală (hematom, abces etc.) reprezintă o indicație de elecție pentru examenul ecografic (42). Examinarea cu ultrasunete a spațiului retroperitoneal permite diagnosticul adenopatiilor în 67—87% din cazuri, cu o acuratețe asemănătoare limfografiei pedioase și scintigrafiei cu citrat de Galiu (115).

— d) Diagnosticul calculilor radiotransparenți, slab reprezentați pe urografie, și diferențierea defectelor de umplere a calicelor (104), în cazul bolnavilor cu risc de litiază urică sau în cursul tratamentelor citostatice, reprezintă, de asemenea, o indicație pentru ecografie, care permite atît precizarea diagnostică, cît și monitorizarea evoluției sau a răspunsului terapeutic;

— e) În evaluarea traumatismelor renale ecografia completează informațiile date de urografie, îndeosebi în ceea ce privește diagnosticul hematoamelor intra- și perirenale (73). Ecografia mai poate completa util urografia și în următoarele situații: suspiciune de hidro- sau pionefroză, anomalii renale congenitale, control evolutiv postoperator, după intervenții plastice pe căile urinare.

2) În unele situații, ecografia reprezintă o alternativă a examenului urografic care nu poate fi realizat: a) la femeia gravidă; b) la bolnavii cu intoleranță la iod; c) în insuficiența renală (mai ales în absența unei cauze aparente), la bolnavi recent descoperiți, ecografia poate realiza un *screening* util (43), după cum poate indica diagnosticul cauzal sau fondul patologic al insuficienței renale în cazul rinichiului polichistic (fig. 3.13), a atrofiilor renale, a sindromului obstructiv (43,10); d) în urmărirea evoluției unor boli renale, înlocuind urografiile iterative, în caz de rinichi polichistic și sindrom urinar obstructiv (38); e) în diagnosticul unor complicații ale rinichiului transplantat, cînd poate evidenția colecții perirenale (abces, hematom, limfocel) sau hidronefroză (fig. 3.14) (72) în rejetul acut s-a consemnat creșterea progresivă a dimensiunilor rinichiului și accentuarea demarcației dintre corticală și medulară (43); f) în diri-

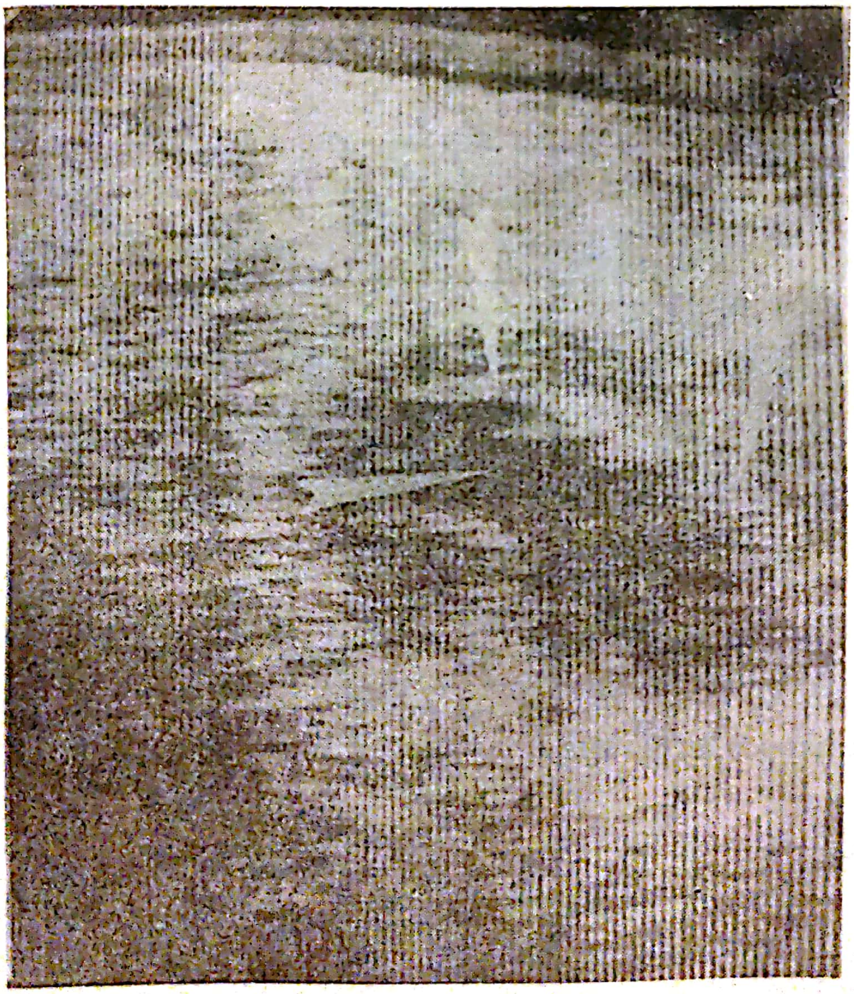


Fig. 3.13. Rinichi polichistic. Zone ecolibere bine delimitate. Dimensiunile rinichiului nu sînt mult mărite (colecția dr. I. Vărzaru).

jarea unor puncții diagnostice (puncție biopsie-renală percutană, puncționarea unor chisturi (cu mărime de peste 3 cm), puncționarea bazinetului pentru pielografie anterogradă) (38) sau terapeutice (nefrostomie temporară percutanată) (107). Puncționarea unui chist se practică numai

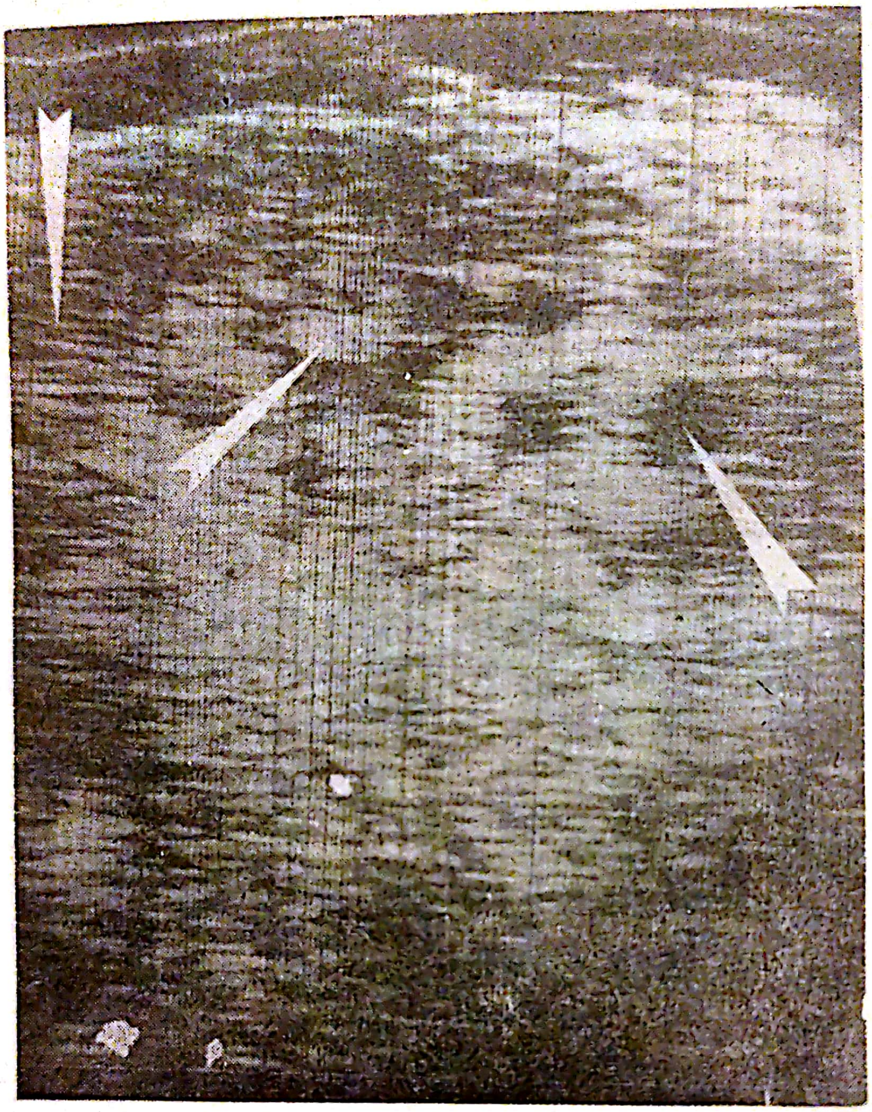


Fig. 3.14. Aspect ecografic de hidronefroză (colecția dr. I. Vărzaru).

la bolnavi inoperabili, în scop diagnostic: lichidul obținut este examinat pentru sînge, celule tumorale, LDH și colesterol, în scopul înlăturării diagnosticului de carcinom chistic renal, extrem de rar; g) la copii, în urologia pediatrică, ecografia ocupă un loc important.

EXPLORAREA NUCLEARĂ (RADIOIZOTOPICĂ) A RINICHIULUI

Introdusă în urmă cu mai mult de 3 decenii, investigația radioizotopică (nucleară) a reprezentat pentru clinică o nouă posibilitate de explorare separată, morfologică și funcțională, a celor 2 rinichi, printr-o tehnică simplă, de înregistrare externă cu risc minim de iradiere pentru bolnav. Amploarea și tipul informației obținute prin această tehnică de examen depind de 3 elemente: substanțele radiofarmaceutice, izotopii și aparatura de detectare și înregistrare.

Substanțele radiofarmaceutice folosite pot fi împărțite în patru mari grupe (tabelul 3.7). Toate substanțele de contrast folosite pentru urografie fac parte din substanțele radiofarmaceutice și pot fi folosite pentru determinarea valorilor filtrării glomerulare. Ajungînd în urină prin secreție tubulară și filtrare glomerulară, substanțele din grupa a doua pot fi complet (90—95%) extrase din plasmă în timpul unei singure treceri prin rinichi, fiind folosite la aprecierea fluxului plasmatic renal; întrucît diodrastul se acumulează și în ficat, doar hippuranul se utilizează în practică pentru astfel de determinări. Compușii din cea de a treia grupă sînt folosiți în scintigrafia statică, întrucît se fixează pentru perioade mai lungi la nivelul celulelor tubulare renale. Substanțele din grupa a patra, care tranzitează rinichiul prin mecanisme multiple (filtrare glomerulară, secreție și fixare tubulară) pot avea utilizări diverse (52).

Tabelul 3.7

Substanțe radiofarmaceutice folosite pentru evaluarea funcției renale

A) *Filtrare glomerulară*	
Inulina	^{99}mTc — DTPA (Sn)
Dietilentriamino-pentaacetic acid	^{99}mTc — DTPA (Sn)
B) *Secreție tubulară și filtrare glomerulară*	
Orto-iodo-hipurat	^{131}I sau ^{123}I — Hippuran
Idopyracet	^{131}I Diodrast
C) *Fixare tubulară*	
Neohydrin	^{197}Hg — Chlormerodrin
Dimercapto-succinic acid	^{99}mTc — DMSA
D) *Filtrare glomerulară, secreție tubulară, fixare tubulară*	
Glucoheptonat	^{99}mTc — Glucoheptonat
Fe-Ascorbat DTPA	^{99}mTc — DTPA (Fe-Ascorbat)

Izotopii folosiți au variat mult în timp. Exceptînd Neohydrin-ul marcat cu 197 Hg și Hippuran-ul marcat cu 131 I sau 123 I, rămase în uz din perioadele de început (100), astăzi se folosesc îndeosebi diferite substanțe marcate cu 99 m Tc datorită timpului scurt de înjumătățire și energiei reduse a iradiației acestui izotop (106, 52). În situații particulare, cum ar fi evaluarea scintigrafică a transplantului renal, se mai folosesc fibrinogenul marcat cu 131 I (42), sulfura coloidală 99 m Tc (69), 67 Ga citrat (78) sau leucocite și trombocite marcate cu 111 IN (6).

Alegerea unui preparat radiofarmaceutic adecvat și aplicarea tehnicilor și procedeelor de investigație nucleară, cu cele mai mari posibilități de evidențiere a tulburărilor probabile, condiționează obținerea unui maxim de informații funcționale și/sau morfologice pentru fiecare caz în parte. Riscul mic de iradiere sau de reacție adversă la iod permite repetarea investigației și evaluarea dinamică a bolii sau a eficienței tratamentului.

Dintre multiplele procedee imaginate pentru explorarea rinichiului cu radioizotopi, un număr relativ redus se aplică în practica clinică curentă.

1. **Angioscintigrafia renală secvențială** (fig. 3.15. A, B) constă din administrarea în bolus a preparatului radiofarmaceutic și realizarea unor imagini secvențiale de tranzit la intervale de 2—3 secunde. Datorită eliminării sale selective prin rinichi, ^{99}mTc *perthehnetat*-ul apare teoretic ca substanță de elecție; se preferă totuși în practică ^{99}mTc DTPA sau ^{99}mDTPA sau ^{99}mTc DMSA, care permit și realizarea tardivă a unor imagini statice (scintigrafice). Scintiangiografia renală secvențială furnizează date cu privire la simetria și gradul vascularizației renale, prezența unor zone hiper- sau avasculare (88, 14).

2. **Renograma (nefrograma) dinamică și scintigrafia renală funcțională** au la bază folosirea unui preparat radiofarmaceutic extras practic complet din plasmă la un singur pasaj renal. Ortoiodohippuratul cu ^{131}I sau ^{123}I este preferat, întrucît *clearance*-ul său este foarte apropiat de cel al PAH (41).

În prima perioadă de utilizare a acestei tehnici, curbele de eliminare renală se bazau pe înregistrarea iradiației prin 2 colimatori de scintilație plasați la nivelul unei suprafețe reduse din proiecția lombară a celor 2 rinichi. Mica suprafață „văzută“ de colimator și influența, uneori mare, a „parazitării“ curbelor prin înregistrare de iradiații din structurile extrarenale au făcut ca după o perioadă inițială de entuziasm, renograma radioizotopică să fie privită cu rezerve. Realizarea și perfecționarea unor camere de scintilație cu capacitate de a „vedea“ suprafețe mari și proprietăți imaginative superioare, cuplată cu folosirea computerului în analiza și modelarea înregistrărilor, au contribuit mult la dezvoltarea explorărilor nucleare și redeșteptînd interesul față de renogramă (88, 14), au făcut din renograma dinamică combinată cu scintigrafia funcțională o metodă neinvazivă, utilă pentru studiul semicantitativ al funcției renale.

Așa cum se practică în prezent, metoda constă din urmărirea tranzitului unui trasor, ^{131}I Hippuran și în ultimii ani ^{99}mTc DIPA sau BIPA (144), simultan și separat pentru fiecare rinichi, și înregistrarea lui semicantitativă, sub forma unor curbe și respectiv imagini scintigrafice secvențiale (14); urmărirea concomitentă a iradiației la nivelul cordului și vezicii urinare permite un plus de acuratețe în momentul calculării fluxului plasmatic renal și a funcției tubulare (88).

În condiții normale, după injectarea „în bolus“ a trasorului apare brusc o asimilare renală bilaterală a acestuia, care crește ca intensitate timp de 3—5 min. După atingerea unui vîrf, intensitatea iradiației înregistrate la nivelul rinichilor (parenchimului) scade treptat, ca urmare a trecerii trasorului din celulele tubulare în sistemul colector și drenării lui spre ureter și vezică. Curbele de radioactivitate (renograma, nefrograma) au fost convențional împărțite în 3 segmente sau faze (106, 88): segmentul vascular (faza de apariție a trasorului), segmentul secretor (faza fluxului sanguin renal sau faza funcțională tubulară) și segmentul excretor (faza excretorie).

Primul segment înregistrează apariția bolusului radioactiv la nivel renal. În timpul înscrierii celui de al II-lea segment, hippuran-ul este secretat activ de către celulele tubulare și apare concomitent în urina tubulară, ca urmare a filtrării glomerulare (6% din cantitatea excretată); nivelul maxim al radioactivității (vîrful curbei) marchează sfîrșitul acestei faze (în care trasorul nu a apărut încă în vezica urinară), cu durată

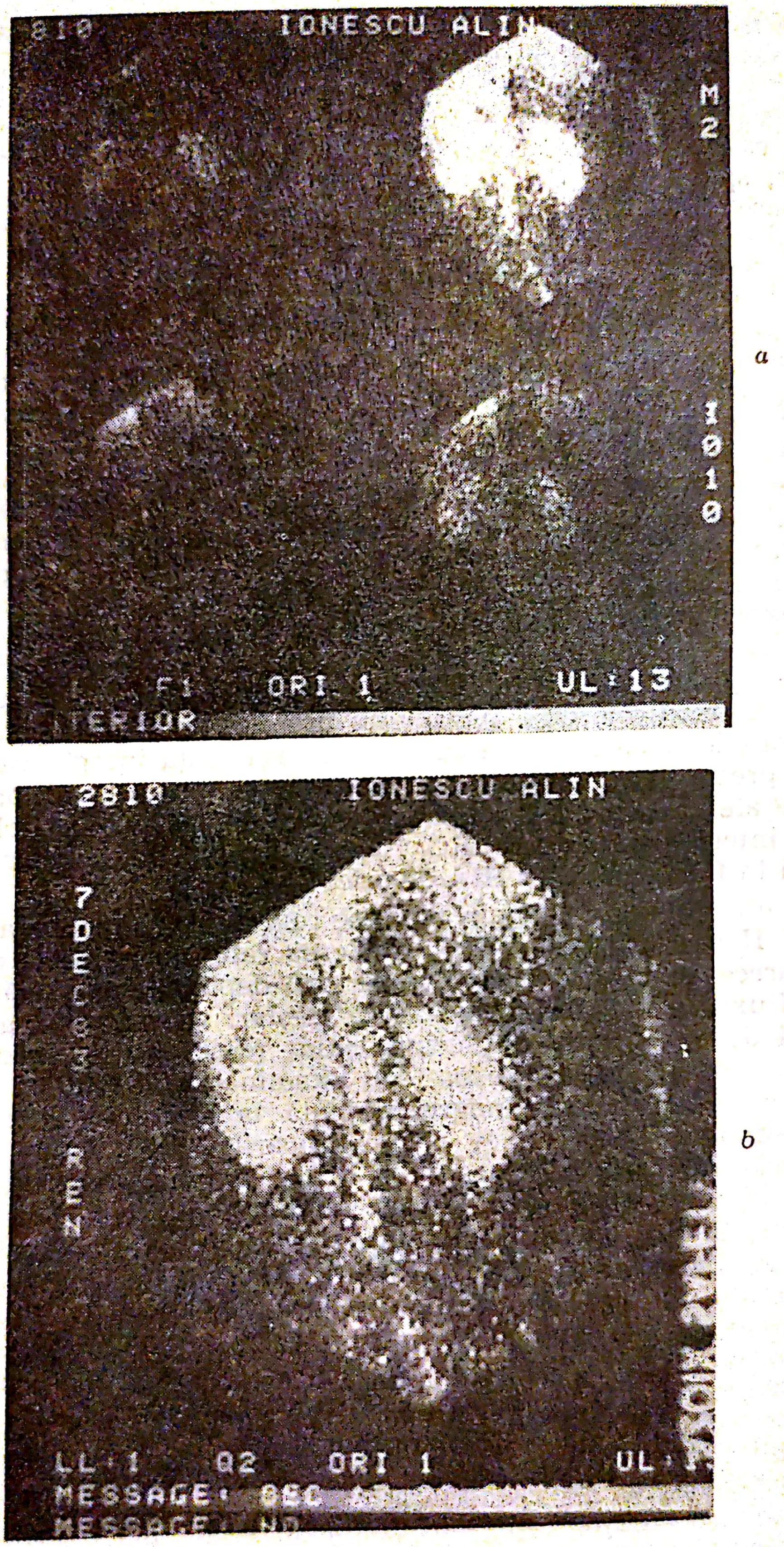

810
IONESCU ALIN
M 2
1010
F1
ORI 1
UL:13
TERIOR
a
2810
IONESCU ALIN
7DEC83
REN
LL 1
Q2
ORI 1
UL
MESSAGE:
MESSAGE:
b

Fig. 3.15. Angioscintigrafie renală secvențială.
Aspect normal (*a*), imagine amplificată (*b*).

(timp de tranzit) de 3—5 minute și caracteristici influențabile prin amploarea fluxului urinar și existența spasmului sau a obstrucției ureterale. Segmentul excretor începe imediat după înscrierea vîrfului curbei și are o pantă inițială rapidă urmată de o scădere exponențială, la care se poate calcula un timp de înjumătățire (*half-time* excretor); starea de hidratare, spasmele și obstrucțiile ureterale, hidronefroza ca și obstacolele urinare joase (cu efecte bilaterale) pot modifica caracteristicile acestui segment; însăși poziția bolnavului în timpul înregistrării nefrogramei poate imprima diferite modificări ale curbei (45, 88).

Scintigrafia renală funcțională constă în obținerea unor imagini secvențiale la 2—5 minute de la începutul efectuării renogramei. Combinarea datelor renogramei cu cele obținute prin scintigrafia dinamică conferă un plus de sensibilitate, comparativ cu examinarea izolată a curbelor renografice.

În linii mari, aspectul renogramei se modifică în două situații: scăderea funcționalității renale sau a fluxului sanguin renal (care modifică segmentul al doilea și eventual segmentul I și III) și obstrucția căilor urinare (care modifică segmentul al III-lea și eventual segmentul II).

Scăderea globală a funcționalității renale la bolnavii cu IRC avansată se exprimă prin modificări bilaterale importante, globale și ale fiecărui segment renografic, înregistrările caracterizîndu-se prin reducerea, de diverse grade, a înălțimii curbelor și aplatizarea segmentelor secretorii și excretorii, mergînd (în stadiul uremic) pînă la aspectul de trasee cvasiorizontale, asemănătoare curbelor de referință înregistrate la nivelul regiunii precordiale. Inegalitatea înălțimii și a modificărilor diferitelor segmente ale curbelor celor 2 rinichi poate pleda pentru etiologia vasculară sau interstițială a unor IRC. Aspecte asemănătoare celor din IRC se înscriu și în faza de stare a IRA de orice etiologie.

Reducerea fluxului sanguin renal se reflectă în diminuarea pantei segmentului II secretor, asociată cu scăderea ratei de acumulare a trasorului. Deoarece timpul de tranzit intrarenal depinde într-o măsură însemnată de fluxul urinar, se înregistrează creșteri ale duratei segmentului al II-lea ori de cîte ori debitul urinar scade (deshidratare, scăderea fluxului sanguin renal, obstacol excretor). Examinarea imaginilor scintigrafice înscrise concomitent cu renograma ajută la diferențierea modificărilor curbei secundare obstrucției de modificările produse de stenoza arterei renale (99). În hipertensiunea arterială reno-vasculară *clearance*-ul parenchimatos al trasorului este întîrziat unilateral, segmentul II se aplatizează, timpul de tranzit se prelungește, vîrful curbei se delimitează greu și apar modificări secundare ale segmentului III de excreție cu alungirea timpului de înjumătățire (*half-time*-ul secretor) ca expresie a scurgerii încetinite a trasorului (fig. 3.16) (106, 88); datorită modificărilor secundare ale segmentului III poate intra în discuție existența unei uropatii obstructive, care se recunoaște însă prin evidențierea (cu ajutorul imaginilor scintigrafice funcționale) apariției radioactivității la nivelul bazinetului renal înaintea înscrierii vîrfului curbei renografice (88, 14). Efectuarea renogramei și a scintigrafiei funcționale după efort pare să amelioreze procentajul hipertensiunilor arteriale descoperite astfel (30).

Obstrucția căilor urinare determină modificări ale segmentului excretor al nefrogramei, avînd la bază alterări ale fluxului urinar și ale capacităţii excretorii renale. În obstrucţiile ureterale recente segmentul III excretor are pantă inversă, ascendentă („curbă de acumulare") şi *half-time*-ul excretor prelungit (fig. 3.17 C). În obstrucţiile prelungite cu segment excretor în platou apare în plus aplatizarea segmentului II secretor şi alungirea progresivă a timpului de tranzit (fig. 3.17 B şi A), ca urmare a instalării suferinţei parenchimatoase renale obstructive; în astfel de situaţii, repetarea investigaţiei permite urmărirea dinamică a uropatiei obstructive şi a răsunetului funcţional renal (88).

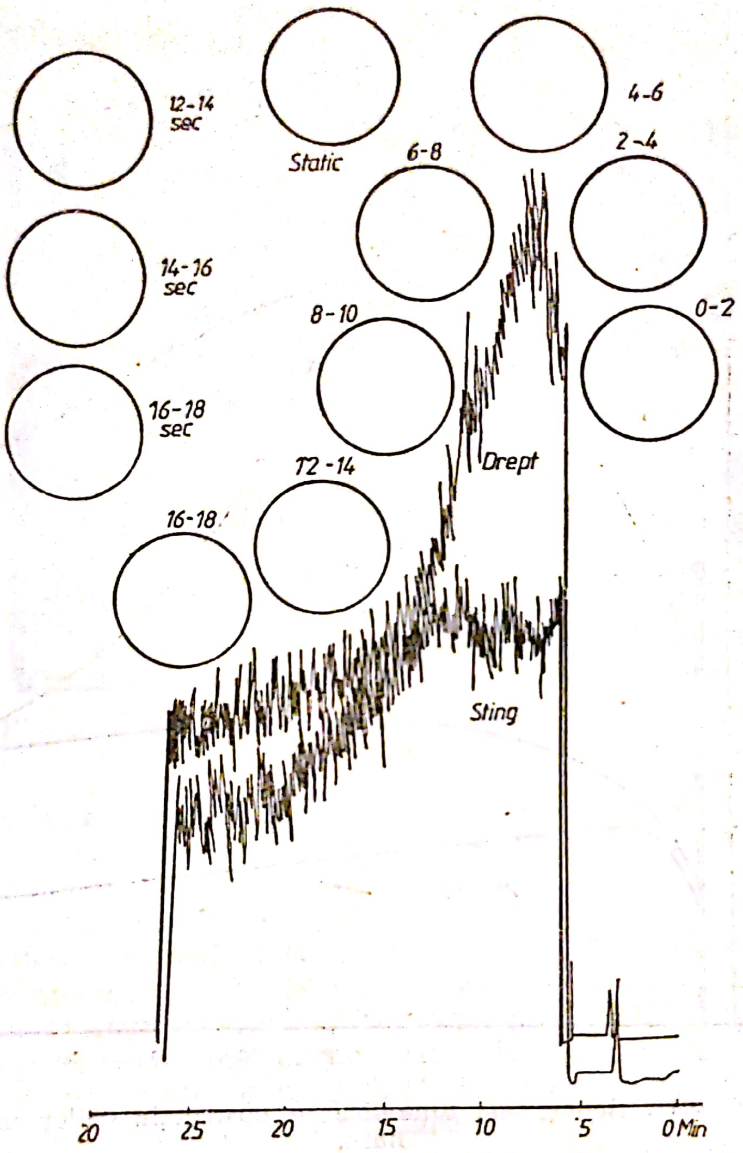


Fig. 3.16. Renograma dinamică în hipertensiunea prin stenoză a arterei renale stîngi.

Evaluarea funcţională a rinichiului transplantat reprezintă o altă posibilitate de utilizare a renogramei dinamice. În caz de tromboză venoasă sau arterială a transplantului, curba este plată iar secreţia nu se poate evidenţia scintigrafic; un aspect asemănător apare şi în rejetul supra-acut. Reducerea concentraţiei trasorului şi întîrzierea eliminării lui pot indica debutul unei reacții de respingere, înaintea creșterii valorilor creatininei serice și a reducerii *clearance*-ului de creatinină (29).

3. **Scintigrafia renală statică** (fig. 3.18) furnizează o serie de detalii morfologice, inferioare ca acuratețe celor obținute prin urografie, față de care are însă avantajul lipsei de interferență a gazelor și conținutului

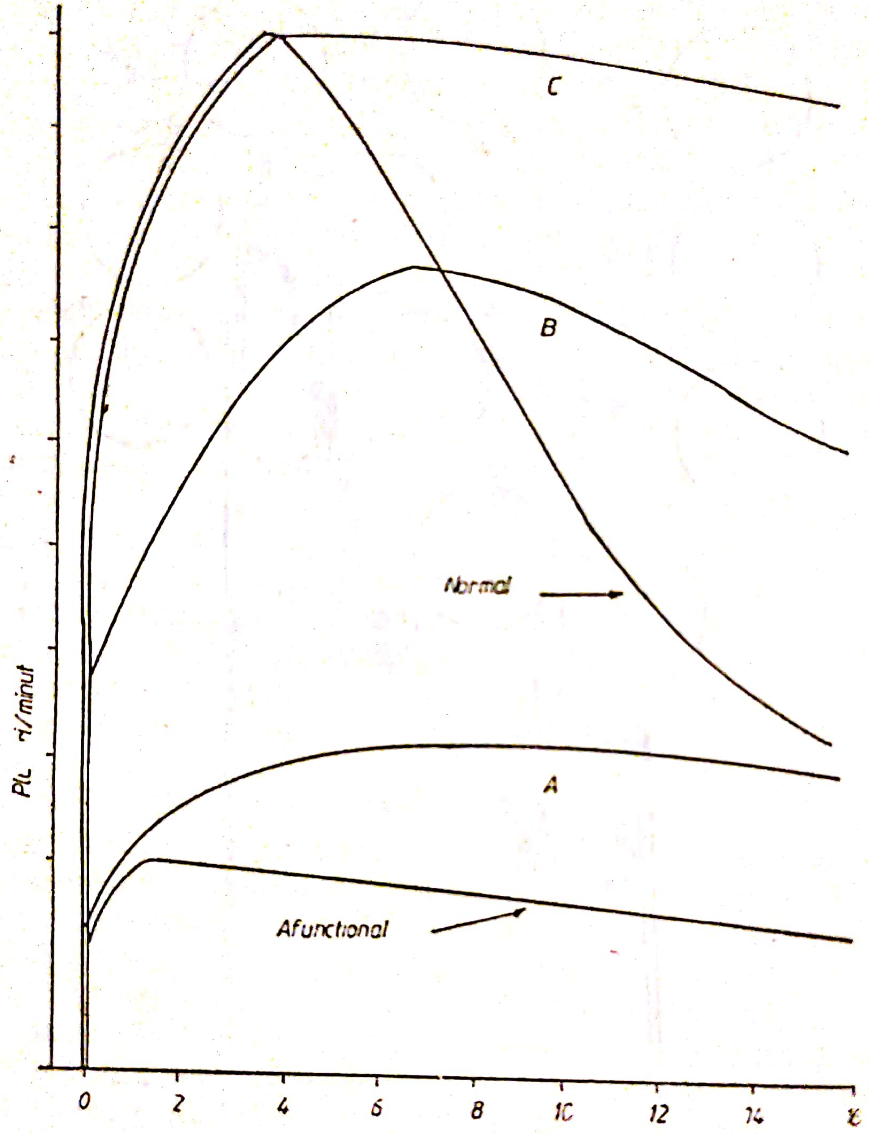


Fig. 3.17. Renograma dinamică în obstrucția căilor urinare.

A. Funcție foarte scăzută. B. Obstrucție parțială acută cu funcție păstrată. C. Obstrucție continuă cu scăderea funcției. Se notează deteriorarea și aplatizarea segmentului II.

intestinal în interpretarea rezultatelor (106, 88). Metoda permite aprecierea conturului, formei și dimensiunilor renale precum și unele evaluări globale ale funcționalității rinichilor, separat și comparativ pentru cei doi rinichi; imaginile scintigrafice fiind direct dependente de intensitatea iradiației nu vor putea reflecta funcționalitatea unei zone izolate.

Preparatele radiofarmaceutice cele mai frecvent folosite sînt: ^{197}Hg-chlormerodin, ^{99m}Tc-DMSA, ^{99m}Tc-glucoheptonat, ^{99m}Tc-DTPA (Fe-ascorbat) (52). Înregistrările se fac după 2—3 ore cînd se șterge suficient fondul extrarenal al radiației.

Metoda este utilă pentru decelarea proceselor expansive renale (chisturi, tumori), a malformaţiilor (rinichi în potcoavă, rinichi polichistic) şi ectopiilor renale, precum şi a unor modificări vasculare (stenoze de arteră renală, infarct renal). Dependenţa directă a imaginilor scintigrafice de masa celulară a tubilor renali (îndeosebi proximali) explică semnificaţia funcţională globală cu care poate fi creditată metoda; toate încercările făcute pentru creşterea valorii funcţionale prin determinări cantitative nu par să fi ajuns la rezultate semnificative (88).

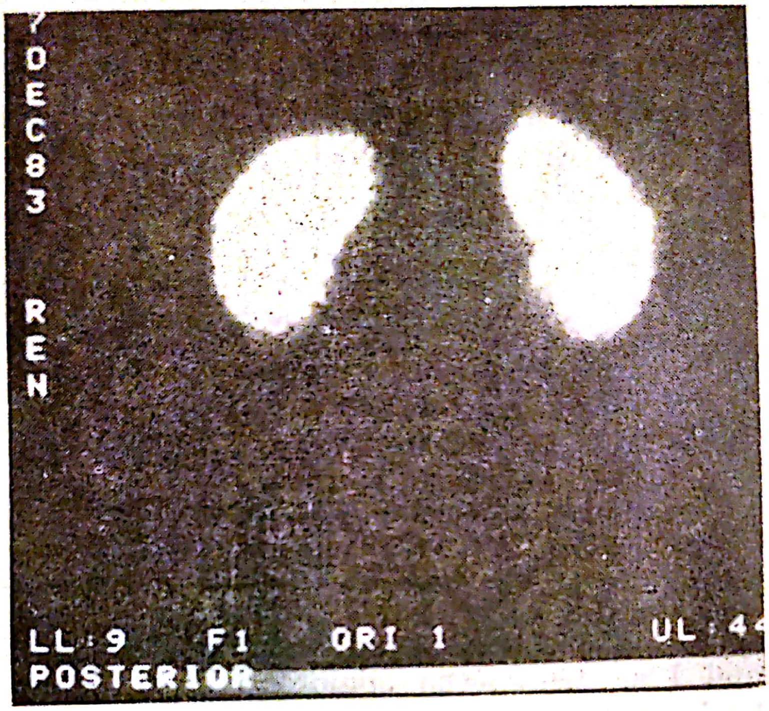


Fig. 3.18. Scintigrama renală statică — imagine normală.

Pentru diferenţierea într-o stază urinară acută şi o ectazie funcţională pură, a fost propusă nefrograma cu diureză (nefrograma cu solicitare) după tehnica lui O'Reilly ş.a. (1978) modificată de Koff ş.a. (1979), care constă în efectuarea unei nefrograme cu Iod-131-Hippuran în condiţii normale şi în cazul unei curbe cu tip de acumulare, repetarea nefrogramei după o administrare prealabilă de Furosemid. În lipsa unei obstrucţii se obţine totdeauna o normalizare a fazei de excreţie.

Nefrograma cu diureză este utilă şi pentru controlul postoperator după pieloplastii, în care faza de excreţie se normalizează, în cazurile cu rezultate postoperatorii bune, dar nu are valoare în tulburările funcţionale cronice.

4. **Dozările radioimunologice** cu aplicaţii mai largi în diagnosticul suferinţelor renale sînt următoarele:

a) determinarea activităţii reninei plasmatice-angiotensinei I se realizează de fapt prin evaluarea cantităţii de angiotensină I, deoarece renina nu poate fi preparată în stare pură; blocîndu-se printr-un inhibitor conversia angiotensinei I, se pot determina radioimunologic concentraţiile sale plasmatice. Valorile constatate în condiţii normale, ca şi într-o serie de circumstanţe patologice, sînt prezentate în tabelul 3,8;

Tabelul 3.8

Valorile activităţii reninei plasmatice (ng/ml·h) în condiţii normale şi patologice

	Nr. cadru	Clinostatism		Ortostatism	
		media	limite	media	limite
1. Femei aparent sănătoase					
— preovulator	37	0,74	0,3—2,1		
— postovulator	34	1,2	0,5—3,6		
2. Bărbaţi aparent sănătoşi					
— 45—55 ani	470	0,96	0,1—4,1		
— 21—37 ani	14	1,3	0,4—3,3		
1. HTA esenţială	113	1,2	0,48—2,8	1,9	
2. Hiperaldosteronism primar	12	0,26	0,13—1,44	0,35	0,11—0,54
3. HTA reno-vasculară	42	9,2	9,0—16	19,5	15—40
4. Pacienţi anefrici	6	0,04	0—0,08		

b) determinarea angiotensinei II se realizează după inhibarea conversiei angiotensinei I şi degradarea angiotensinei II, obţinîndu-se valori normale de 2,1±1,3 mg/ml. În hipertensiunea reno-vasculară se constată valori medii mult crescute, de ordinul a 14,3±6,3 mg/ml (51).

Indicaţiile explorării nucleare a aparatului urinar sînt prezentate sintetic în tabelul 3.9.

Tabelul 3.9

Indicaţiile explorării radionucleare renale

1. Evaluarea funcţionalităţii renale şi estimarea fluxului sanguin renal.
2. Detectarea şi delimitarea proceselor expansive renale.
3. Diagnosticul hipertensiunii reno-vasculare.
4. Evaluarea uropatiilor obstructive şi a răsunetului renal al obstrucţiei.
5. Detectarea şi evaluarea unor anomalii vasculare ce afectează funcţionalitatea renală.
6. Diagnosticul unor malformaţii renale.
7. Evaluarea rinichiului transplantat.
8. Evaluarea funcţională şi dinamică a unor afecţiuni parenchimatoase cronice: pielonefrite, glomerulonefrite etc.
9. Evaluarea traumatismelor renale.
10. Diagnosticul refluxului vezico-ureteral.
11. Identificare de ţesut funcţional renal atunci cînd prezenţa funcţiei renale este discutabilă.

Limitele şi dezavantajele explorării nucleare au fost numai parţial influenţate de folosirea noilor izotopi radioactivi, de perfecţionarea tehnicii de înregistrare şi prelucrare automată a informaţiei. Interpretarea renogramei dinamice, chiar atunci cînd înregistrarea este prelucrată prin computer, îşi menţine caracteristica iniţială de examen semicantitativ, explicînd eforturile și căutările continue de ameliorare a cuantificării acestei tehnici (ca de altfel și a altor tehnici de explorare funcțională renală cu ajutorul radioizotopilor). În scintigrafia statică rezoluția spațială a zonelor „reci" este limitată la 1—2 cm, iar scintigrafia funcțională secvențială trebuie interpretată cu prudență, putînd fi sursa unei false interpretări (88).

INVESTIGAȚIA IMUNOLOGICĂ ÎN BOLILE RENALE

Progresele mari ale imunologiei experimentale și clinice au influențat și nefrologia modernă, contribuind la realizarea unor progrese sensibile în ceea ce privește patogenia și diagnosticul unor boli renale și, în mai mică măsură, terapia acestora. Metodologia investigației imunologice a rinichiului s-a amplificat și diversificat mult în ultimii ani, dar complexitatea și costul ridicat al unor tehnici raportate la beneficiul clinic, îndeosebi terapeutic, fac ca valoarea lor să rămînă încă limitată la activitatea de cercetare.

Investigația imunologică în scop diagnostic are ca obiectiv cercetarea stării și răspunsului imun în patologia renală.

1. Testele sero-imunologice sînt utilizate îndeosebi în diagnosticul glomerulonefritelor și în evaluarea unor nefropatii interstițiale. O parte dintre aceste teste au deja statut de explorări indispensabile diagnosticului, ca de exemplu pentru afirmarea determinării renale în boli polisistemice (lupus eritematos diseminat, diferite angeite imune etc.): a) determinarea imunoglobinelor serice se realizează cel mai frecvent semicantitativ, sub forma imunogramei, în care fiecare clasă de imunoglobuline (în mod obișnuit IgG, IgM și IgA) este separată prin migrare electroforetică în prezența unui antiser specific, sau calitativ, sub forma imunoelectroforezei. Cele 2 tipuri de determinări sînt indispensabile pentru diagnosticul suferinței renale din cursul disproteinemiilor și pentru caracterizarea proteinelor monoclonale, îndeosebi la bolnavii cu proteine Bence-Jones în urină; în unele situații se urmărește determinarea crioglobulinelor serice și analiza compoziției lor (38); b) determinarea complexelor imune este justificată teoretic mai ales în glomerulonefritele poststreptococice, glomerulonefrita lupică și unele reacții de respingere a transplantului de rinichi (11) și, în mai mică măsură, pentru unele atingeri tubulare sau interstițiale. Tehnica identificării complexelor imune în ser fiind laborioasă, se folosește mai puțin în practica clinică; mai ușor realizabilă și deci mai accesibilă este determinarea lor prin imunofluorescență în țesutul obținut prin biopsie renală (112); c) determinarea anticorpilor față de hetero- și autoantigene are utilizări multiple în nefrologie. În glomerulonefritele acute sau subacute prin complexe imune, decelarea anticorpilor serici probează indirect mecanismul imun al bolii. Anticorpii circulanți de tipul antistreptolizine, antihialuronidază, antistreptochinază apar în 95% din cazurile de glomerulonefrite poststreptococice. Determinarea prin imunofluorescență sau radioimunologie a anticorpilor antinucleari are valoare atît pentru diagnosticul, cît și pentru monitorizarea terapiei glomerulonefropatiei lupice (91). În glomerulonefritele prin anticorpi antimem-

brană bazală glomerulară (sindrom Goodpasture, glomerulonefrită prin ser antilimfocitar și unele glomerulonefrite ale rinichiului transplantat), anticorpii pot fi detectați radioimunologic în aproape 90% din cazuri (135,91). O mai mică valoare are detectarea anticorpilor față de antigenul O al *E. coli* sau față de alte antigene ale bacteriilor producătoare de infecții urinare înalte; d) determinarea complementului seric total utilizează calea clasică (imună) de activare și exprimă rezultatele în unități hemolitice 50% (UH50) iar determinarea fracțiunilor complementului (Clq, C4, C3, C3 proactivator) se poate realiza prin imunodifuzie (50). Scăderi ale complementului seric (în general paralele cu depunerea acestuia în leziunile renale) se constată în unele glomerulonefrite prin complexe imune sau anticorpi anti-membrană bazală și sînt, de obicei, foarte revelatoare în glomerulonefritele cu hipocomplementemie (90); în forma tipică a acestor ultime glomerulonefrite la copii, se înregistrează atît scăderea complementului seric total, cît și a fracțiunilor Clg, C2, C4 (135, 91); e) determinarea antigenelor se practică și este realizabilă destul de rar (11), îndeosebi în unele glomerulonefrite virale (virus HBs, virus Epstein-Barr); prezența antigenelor microbiene în glomerulonefritele streptococice, ca și a altor antigene microbiene sau parazitare (glomerulonefrita în endocardite septice și infecții malarice, pielonefrite), se evidențiază inconstant (91).

2. Determinările imunohistochimice permit nu numai detectarea unor componente lezionale imune, ci și caracterizarea topografiei și a morfologiei depozitelor imune, îndeosebi la nivelul glomerulilor și vaselor renale. Corelată cu microscopia optică și cu cea electrono-optică, imunofluorescența a permis caracterizări mult mai exacte ale unor leziuni renale, îndeosebi glomerulare, devenind în mare măsură metodă aproape indispensabilă pentru diagnosticul nefropatiilor cu patogenie imună (v. capit. Imunologia bolilor renale).

3. Determinarea imunoglobulinelor fixate pe germenii izolați din urină se face prin imunofluorescență și începe să fie creditată ca metodă utilizabilă (deși nu ușor accesibilă), pentru diferențierea infecțiilor urinare înalte (în care prezența imunoglobulinelor semnifică contactul bacteriilor cu parenchimul renal) de cele joase (în care bacteriile izolate din urină nu sînt acoperite cu imunoglobuline) (1).

Investigația imunologică în realizarea și monitorizarea transplantului renal are indicații și modalități de aplicare relativ bine codificate.

1. Determinarea histocompatibilității are valoare unanim recunoscută pentru transplantul prelevat de la donator înrudit, în viață și, cel puțin sub unele aspecte, discutabilă în cazul transplantării unui rinichi de cadavru.

Baza genetică a rejetului alogrefei renale constă în recunoașterea de către receptor a antigenelor de histocompatibilitate străine de self (57). Antigenele HLA- A, B și C sînt definite serologic, deoarece reacționează cu seruri specifice (57); antigenele D/DR se determină prin testare pe cultură mixtă limfocitară. Metodologia tipizării sistemului major de histocompatibilitate se modifică și se ameliorează continuu; studiile mai vechi, care subliniau importanța determinării histocompatibilității pentru antigenele locusurilor A și B, nu par să se confirme (44), iar valoarea mai mare a determinării histocompatibilității pentru locusul

D/DR rămîne să fie verificată în viitor (138). Există unele date care par să indice că grupele sanguine Lewis pot funcționa ca sisteme de histocompatibilitate (101). În ce măsură *matching*-ul complet al haplotipului va ameliora, așa cum se sugerează în prezent, supraviețuirea rinichiului transplantat urmează să se confirme sau nu în viitor (57).

2. Testarea răspunsului imun al receptorului înainte de transplantare utilizează o serie de determinări cu valoare de *screening* (57), printre care mai utilizate sînt determinarea anticorpilor limfocitotoxici dependenți de complement (138Y), a celor dependenți de limfocite, (care par mai sensibili (138), măsurarea gradului reacției în cultura mixtă limfocitară (101), aprecierea limfocitotoxicității imediate celular prin decelarea limfocitelor sensibilizate față de celulele donatorului (101), teste nespecifice de măsurare a reactivității imune folosind antigene microbiene sau chimice de tipul PPD, 24 DMCB etc. (57).

3. Monitorizarea imunologică după transplantare urmărește detectarea precoce a rejetului și ghidarea terapiei imunosupresive. Urmărirea dinamică a imunității umorale vizează descoperirea anticorpilor limfocitotoxici antilimfocite T, a anticorpilor anti-limfocite B, a anticorpilor heterofili etc., care însoțesc de obicei reacția de respingere, fără a fi specifici acesteia (57). Testele de imunitate celulară sînt mai sensibile în aprecierea reacției de rejet, mai frecvent utilizîndu-se ca indicatori ai răspunsului imun modificat transformarea spontană a limfocitelor periferice, testele de transformare limfoblastică, inhibiția migrării limfocitelor cu antigen de la donator, creșterea activității limfocitelor T citotoxice, creșterea adenozin-dezaminazei leucocitare și altele (129).

EXPLORAREA ENDOSCOPICĂ INSTRUMENTALĂ A CĂILOR URINARE

Există un număr mare de tehnici și metode de instrumentare a căilor urinare, cele mai multe ținînd de urologie și avînd doar un interes limitat pentru nefrolog și internist. Datorită pericolului infecției și a traumatizării căilor urinare, există o tendință firească de limitare a utilizării acestor explorări și de scădere a riscului complicațiilor prin precizarea indicațiilor și contraindicațiilor, pe de o parte, și prin realizarea lor de către urologi experimentați, pe de altă parte.

Uretroscopia, examenul endoscopic al uretrei, se poate efectua ca uretroscopie „uscată“ sau cu irigare uretrală și are ca principale indicații hematuria terminală, polakiuria și disuria de cauze neprecizate prin alte investigații: uretroragia, hemospermia și unele tulburări de ejaculare (99). Prin uretroscopie se pot, de asemenea, identifica tumori și calculi uretrali, stricturi sau valve congenitale, diverticuli și leziuni inflamatorii (109).

Cistoscopia, explorarea endoscopică a vezicii urinare, este cunoscută de peste un secol (Nitze, 1876), fiind prima tehnică de endoscopie clinică; în funcție de destinație, există astăzi cistoscoape exploratorii, de cateterism, operatorii, multifuncționale — panendoscoape (13).

Indicațiile cistoscopiei sînt relativ numeroase, uneori cu caracter indispensabil, depășind în general grupul bolnavilor urologici.

1. Indicațiile diagnostice sînt multiple și variate: a) diagnosticul hematuriei totale reprezintă indicația principală, întrucît cistoscopia permite să se aprecieze originea supravezicală sau vezicală a sîngerării și să se precizeze tipul leziunilor vezicale (109); există situații în care cistoscopia are indicație de efectuare în plină hematurie, ca primă metodă diagnostică (hematurie cu cheaguri, fără colică, fără date clinice sau radiologice de orientare asupra cauzei etc.); b) în diagnosticul tumorilor vezicale, cistoscopia este indispensabilă pentru precizarea sediului, aspectului, extensiei și raporturilor tumorii cu orificiile, precum și pentru obținerea unor fragmente bioptice (109); c) în diferențierea sindromului de cistită, atunci cînd celelalte investigații nu au adus suficiente clarificări etio-patogenetice (99); d) în diagnosticul diferențial al sindromului disectazic, al tulburărilor de jet urinar și al incontinenței urinare (109); e) în evaluarea extensiei unor neoplazii de col sau corp uterin, rectocolice etc. (126).

2. Indicațiile terapeutice sînt de asemenea multiple: sfărîmarea unui calcul vezical (litotriție), extragerea unor calculi ureterali, electrorezecția sau electrocoagularea tumorilor vezicale, electrorezecția colului vezical (109).

Riscurile și contraindicațiile limitează utilizarea cistoscopiei și obligă la evaluarea atentă a unor condiții generale și locale. Cele două mari riscuri care limitează îndeosebi utilizarea diagnostică a cistoscopiei sînt traumatismul operator și infecția urinară, de multe ori cu germeni rezistenți la antibiotice. Riscul este, de asemenea, amplificat la bolnavii cu insuficiență cardiacă sau hepatică severă, în caz de boli consumptive, diabet zaharat decompensat, stări febrile etc. Contraindicațiile propriu-zise sînt dependente de existența traumatismelor abdominale, leziunilor inflamatorii acute, adenoamelor periuretrale voluminoase, a tuberculozei vezicale avansate etc. (109, 126).

Cateterismul ureteral și pieloscopia au o serie de indicații diagnostice și terapeutice.

În scop diagnostic cateterismul ureteral se indică îndeosebi pentru efectuarea pielografiei ascendente și, după introducerea fibroscoapelor, pentru realizarea pieloscopiei. Testînd permeabilitatea ureterelor și evidențiind direct cauza anuriei, cateterismul apare foarte util pentru diagnosticul anuriei obstructive (109). Obținerea de eșantioane de urină, separat din fiecare rinichi, și realizarea unor determinări funcționale renale separate stau la baza testului Howard mult folosit altădată în diagnosticul hipertensiunii reno-vasculare (126).

În scop terapeutic, cateterismul ureteral permite extragerea calculilor ureterali, modelarea ureterelor stenozate și, uneori, decomprimarea rinichilor cu stază urinară (109).

PUNCȚIA-BIOPSIE RENALĂ

Introdusă cu peste 3 decenii în urmă (Perez Ana, 1950; Iversen, 1951), puncția-biopsie renală s-a impus relativ repede în investigația nefrologică modernă, devenind aproape de neînlocuit pentru diagnosticul și tratamentul corect al unor nefropatii difuze și urmărirea evoluției rinichiului transplantat (112).

Tehnică. Pregătirea bolnavului implică realizarea unui bilanț minim al hemostazei (timp de protrombină, timp de sîngerare, timp Howell, număr de trombocite), efectuarea unor examene radiologice sau radioizotopice renale și asigurarea de sînge compatibil pentru o eventuală transfuzie; hipertensivii sînt în prealabil tratați pentru normalizarea valorilor TA, iar bolnavii cu IRA sînt pregătiți printr-o ședință de dializă (38).

Biopsia chirurgicală este efectuată sub controlul vederii, printr-o lombotomie, și asigură întotdeauna un fragment suficient cantitativ, fără accidente legate direct de puncție. Întrucît necesită anestezie generală, lombotomie (minimă) și drenaj al lojii renale este indicată doar în caz de eșec al biopsiei transcutane, precum și pentru serviciile în care acest procedeu diagnostic se utilizează mult prea rar pentru a exista o experiență suficientă.

Biopsia transcutană este „oarbă", are avantajul unui traumatism tisular minim, dar și o dependență mare de experiența medicului care o practică, atît în ceea ce privește siguranța reușitei, cît și lipsa accidentelor de puncție. Localizarea precisă a rinichilor se realizează radiologic (radiografie renală simplă, eventual tomografii sau urotomografii), scintigrafic sau ecografic. Biopsia se practică după o prealabilă anestezie locală, în majoritatea cazurilor în polul inferior al rinichiului drept, pătrunzîndu-se perpendicular printr-un punct situat în apropierea orizontalei ce trece prin a doua aprofiză spinoasă lombară, la 6—10 cm distanță de linia mediană (fig. 3.19). Se folosesc o gamă variată de ace, mai frecvent cele de tip Vim Silverman, Franklin, Menghini etc. Bolnavul este urmărit în spital, în medie, 24 de ore după puncție.

Fragmentul de țesut renal obținut prin biopsie este considerat bun cînd conține 10—15 glomeruli și poate fi secționat în 3 porțiuni care sînt introduse în fixatori adecvați pentru examinarea ulterioară la microscopul optic și electronic, ultimul fragment fiind congelat pentru examenul în imunofluorescență (tabelul 3.10).

Indicații și contraindicații. Ca examen de strictă specialitate, biopsia rinichiului apare ca o verigă terminală a unui lanț decizional diagnostic și este indicată numai după exploatarea rațională completă a tuturor informațiilor obținute prin celelalte mijloace clinice și paraclinice.

Confirmarea diagnosticului unor boli renale, îndeosebi din grupul nefropatiilor difuze, reprezintă principala utilitate a biopsiei renale (112, 53).

Opțiunea terapeutică optimă (inclusiv sub forma evitării unui tratament inadecvat) poate fi de asemenea facilitată de biopsie în cursul glomerulonefritelor (cu sau fără sindrom nefrotic), al unor IRA și a rinichiului transplantat.

Valoarea prognostică a biopsiei renale este mai puțin fundamentată, mai relativă, datele histologiei trebuind să fie adeseori subordonate întregului status clinico-funcțional al bolnavului.

Biopsiile iterative au contribuit hotărîtor și contribuie în continuare la cunoașterea evoluției unor nefropatii și a rinichiului transplantat, la înțelegerea istoriei lor naturale și verificarea diferitelor ipoteze patogenice și intervenții terapeutice (38).

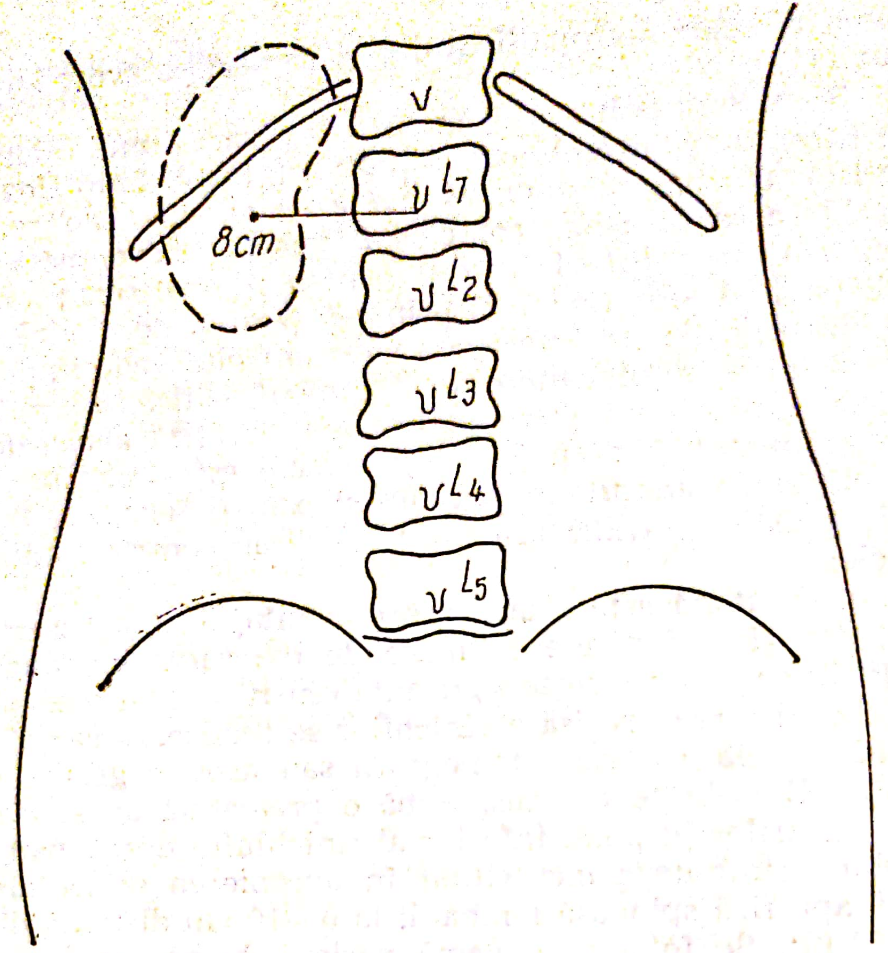


Fig. 3.19. Locul de elecție al puncției-biopsie renale.

Tabelul 3.10

Protocol de analiză a unei biopsii renale

Prelevare
Examen extemporaneu cu lupa:
3 fragmente

Microscopie optică	*Imunofluorescență*	*Microscopie electronică*
5 glomeruli minimum Conservare fixator lichid	5 glomeruli minimum Congelare rapidă în azot lichid	Fixare-osmium
Cupe de 2μ Colorații clasice	Cupe de 3μ Antiseruri IgG, M, A, Cl_q C_4—C_3	Cupe ultrafine Colorații speciale
Topografie anatomo-patologică	Topografia și morfologia depozitelor imuno-Glomeruli-vase-tubi	Ultrastructură celulară, membrane depozite
Glomeruli — vase Tubi — țesut interstițial		
Necesară, dar deseori insuficientă	Evaluare semicantitativă Esențială în patologia renală de origine eventual imunologică	Evaluarea calitativă Indispensabilă în cercetare

Sinteza clinică+morfopatologică

Principalele indicații și contraindicații ale biopsiei renale sînt sintetizate în tabelele 3.11 și 3.12.

Tabelul 3.11

Principalele indicații ale puncției biopsiei renale

I. *Sindroame glomerulare*
   1. Sindrom nefrotic al adultului.
   2. Sindrom nefritic acut al adultului.
   3. Hematurie macroscopică recidivantă.
   4. Sindrom nefrotic corticorezistent al copilului.
   5. Anomalii urinare (proteinurie±hematurie macroscopică).

II. *Insuficiența renală acută*
   1. Sindrom obstructiv și insuficiență renală acută „organică" de etiologie imprecisă sau de durată.

III. *Suferințe ale transplantului renal*

IV. *Cercetare*

Tabelul 3.12

Contraindicațiile biopsiei renale

I. *Contraindicații de ordin general*
   1. Sindroame hemoragice sau timp de protrombină 16 secunde, trombocite sub 100 000/mm^3.
   2. Lipsa cooperării: suferințe neurologice sau psihice.
   3. Insuficiență renală cronică.
   4. Hipertensiune arterială severă și refractară la tratamentul medical.

II. *Contraindicații de ordin local*
   1. Rinichi unic, exceptînd transplantul renal.
   2. Rinichi mici, asociați sau nu cu insuficiență renală.
   3. Rinichi polichistic, hidronefrotic.
   4. Supurații renale și perirenale.
   5. Anomalii vasculare renale, poliarterită.
   6. Neoplasmul renal.
   7. Tuberculoza renală.

Incidentele puncției sînt relativ frecvente, dar lipsite de gravitate:

1. Hematuria macroscopică este înregistrată la 5—11% din bolnavi; iar cea microscopică apare constant la prima micțiune; ambele forme nu au, de regulă, urmări și dispar în primele 24 de ore (18, 32).

2. Durerile lombare, semnalate de aproximativ 5% dintre bolnavi, sînt de obicei moderate ca intensitate și limitate la locul puncției și corespund unui mic hematom subcapsular.

3. Eșecul (puncția albă) este evaluată la 10% din puncționări, corelîndu-se invers cu experiența executantului (numărul total și frecvența efectuării puncțiilor) (68, 139).

Accidentele, uneori severe, sînt din fericire rare, nedepășind ca frecvență pe cele legate de biopsierea ficatului:

1. Hematuria macroscopică majoră, cu sau fără colică nefretică, poate să necesite transfuzie de sînge. Cînd este masivă și depășește 48 de ore face necesară efectuarea urografiei, eventual arteriografiei renale selective, urmată de embolizare locală și excepțional de uninefrectomie (53, 38, 68, 139).

2. Hematomul perirenal este luat în considerare cînd bolnavul prezintă dureri lombare, febră, bombarea regiunii lombare, scăderea hematocritului și poate necesita drenaj chirurgical (38).

3. Fistula arterio-venoasă intrarenală, de obicei silențioasă și regresivă, se manifestă uneori prin hematurie macroscopică, suflu abdominal sau lombar, hipertensiune și necesită angiografie renală urmată, eventual, de intervenții chirurgicale vasculare sau embolizare locală (38, 68).

4. Alte accidente foarte rare pot fi renale (ruptura bazinetului, fistule pielo-cutanate, abces renal) sau extrarenale (dilacerări hepatice sau splenice, perforații ale veziculei biliare sau colonului, pneumotorace, ileus paralitic) (18, 32, 45).

În statisticile mari, mortalitatea înregistrată prin aceste accidente oscilează între 0,1 și 0,25% (32, 68, 18).

Posibilitățile și limitele biopsiei renale apar astăzi bine definite. Judicios indicată, corect efectuată și interpretată în contextul clinico-biologic al fiecărui bolnav, metoda poate furniza practicii și cercetării medicale elemente importante pentru diagnosticul și clasificarea anatomo-clinică a nefropatiilor, precum și unele date utile terapiei și prognosticului acestora. Valoarea relativă pentru diagnosticul unor nefropatii focale și segmentare, caracterul de instantaneu al informației morfologice, cu limitările impuse de acesta pentru afirmații prognostice, condiționările informaționale dependente de mărimea fragmentului și protocolul analizei lui morfologice, ca și posibilele accidente grave reprezintă principalele limitări ale biopsiei renale.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVA

1. ACAR J. F., BARIETTY J., BOURQUELAT P., BRISSER J. M., — Infection urinaire haute ou basse, *Rev. Prat.*, 1984, 24, 1757—1760.
2. ANDERSON R., LINAS R., BERNS A. — Acute renal failure without oliguria, *N. Engl. J. Med.*, 1977, 296, 1134.
3. ARBEIT L. A., WEINSTEIN S. W. — Acute tubulare necrosis: pathophysiology and management, *Med. Clin. N. Amer.*, 1981, 65, 147—165.
4. ARCHIMBAUD M. — Disfonction vesico-sfincterienne dans la vessie neurogène, *J. Urol. Néphrol.*, 1974, 80, 12 bis, 1—25.
5. ARRUDA J. A. L., KURTZMAN N. A — Metabolic acidosis and alkalosis, *Clin. Nephrol.*, 1977, 201—215.
6. ASCHER N. I., AHRENHOLZ D. N., SIMONS R. L. — Indium — 111 autologuous targed leukocytes in the diagnosis of intraperitoneal sepsis, *Arch. Surg.*, 1979, 114, 386—391.
7. BADIU GH., TEODORESCU EXARCU I. — Fiziologia și fiziopatologia excreției (sub red. I. Teodorescu Exarcu), *Ed. Med.*, Buc., 1980, 270—280.
8. BARBU R. — Explorări funcționale, Ed. Didactică și pedagogică, București, 1979, 51.
9. BAUER J., BROOK S. C. — The effect of propranolol long course therapy on kidney function, *Amer. J. Med.*, 1979, 66, 405.
10. BEARMAN S. B., MINE P. L., SANDER R. C. — Multicystic kidney: a sonografic pattern, *Radiology*, 1980, 95, 687—689.
11. BERCEANU ȘT., PĂUNESCU E. — Biologia și patologia imunității, Ed. Acad. R.S.R., 1981, 228—235.
12. BLAJA C. — Litiaza urinară, În: Patologia Chirurgicală (sub red. Th. Burghele), Ed. Med., București, 1972, vol. VI, 494.
13. BLANDY J. — Urology, Blackwell Sci. Publ. Oxford, London, Edinburgh, 1976.
14. BLANPOSE M. D. — Nuclear medicine and renal diseases, *Hosp. Practice*, 1972, 9, 357.

15. BRENNER B., HOSTETTER T., HINNES H. — Molecular bases of glomerular proteinuria, *N. Engl. J. Med.*, 1978, 15, 826.
16. BRICKER N. S., FINE L. G., KAPLAN M., EPSTEIN M., LIGHT A. — Magnification phenomenon in Chronic renal disease, *N. Engl. J. Med.*, 1978, 299, 1287—1294.
17. BRUCKNER I. I. — Proteinuria. Date noi, mecanisme, investigaţie, semnificaţii, *Med. Int.*, 1975, 27, 9.
18. BRUN C., RASCHON K. F. — The results of five hundred percutaneous renal biopsies, *Arch. Intern. Med.*, 1958, 102, 716—720.
19. BURDERE R. P., ETHERINGTON N. D., DATHAN J. R. — Lumbar pain — hematuria-syndrome, *Lancet*, 1979, 8 122, 897.
20. BURGHELE TH. — De la simptom la diagnostic în practica urologică a medicului generalist, Ed. Med., Bucureşti, 1976, 49—46; 113—133.
21. BURGHELE TH. — Diagnosticul precoce în tumorile aparatului urinar la bărbat, *Chirurgia*, 1963, 22, 813.
22. CAMERON J. S. — The Nephritis of Schönlein — Henoch Purpura: current problems. In: Progress in Glomerulonephritis (sub red. Priscilla Kincaid Smith), Wiley Med. Publ., New York, 1979, 281—305.
23. CAMERON J. S., BLANDFORD G. — The simple assessment of selectivity in heavy proteinuria, *Lancet*, 1966, 2, 242.
24. CANTAROW A., TRUMPER M. — Clinical Biochemistry, ed. IV-a, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1962, 265—287; 373—425.
25. CENDRON J., DESGREZ I. P. — Urethres surnumméraires chez le garçon, *Ann. Chir. Inf.*, 1975, 16, 409—421.
26. CHAPLIN H. jr., — Hemoglobinuria. In: Textbook of Medicine, Ed. by P. Beeson, W. McDermott; W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1975, 1459.
27. CHO K. Y., MAKLAD N., CURRAN J. — Angiographic and ultrasonic finding in infected simple cysts of the kidney, *Amer. J. Rontgenol. Radiumther. Nucl. Med.*, 1976, 127, 1015—1019.
28. CHIŞU A. — Simptomele bolilor tractului urinar la copii. In: Urologia infantilă, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976, 21—37.
29. CLORIUS J. H., DREJKOR K., ZELT J. — Renal graft evaluation with pertecheld and hippuran I^{131}, *J. Nucl. Med.*, 1979, 20, 1029—1033.
30. CLORIUS J. N., SCHMIDLIN P. — The exercice renogram. A new approach documented renal involvement in systemic hypertension, *Nucl. Med.*, 1983, 24, 104, 109.
31. CONSTABLE, A., HUSSEIN M., ALBRECHT M. — Simple test to estimate renal clearence, *Brit. J. Urol.*, 1979, 51, 84.
32. COULONVAL L. — Ponctions biopsiques percutanées du rein, *Laval Med.*, 1964, 35, 1093—1098.
33. COUNAHAN R., WINTERDORN M. W., WHITE R. H. R. — Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children, *Brit. Med. J.*, 1977, 2, 11.
34. DEBLED G. — L'étiologie du reflux vésico-urétéral primaire, *J. Urol. Néphrol.*, 1973, 39, 12 bis, 580—585.
35. DERNING C. L., HARVARD B. M. — Tumours of the Kidney, In: Urology, ed. M. F. Campbell; J. H. Harrison, Ed. III, W. B. Saunders, Comp. Philadelphia, 1970.
36. DRUMMOND R. I. — Proteinuria, In: Symposium on Diseases of the Kidney, *Med. Clin. North. Amer.*, 1971, 55, 213.
37. EMMETT M., NARINS R. G. — Clinical use of anion gap, *Medicine*, 1972, 56, 38—44.
38. * * * — Epreuves et techniques, *Rev. Prat.*, 1982, 32, 11, 806.
39. EPSTEIN F. H. — Calcium and the Kidney, *Amer. J. Med.*, 1968, 45, 700.
40. EVANS D. D. — The pathogenesis of membranous glomerulonephritis, *Lancet*, 1974, 1, 1143—1144.
41. FAIR W. R. — Renal perfusion excretion determination renogram: a new tool in the diagnostic evolution of renovascular hypertension, *J. Urol.*, 1975, 113, 595—600.
42. FERRUCCI J. T. — Body Ultrasonography (I), *New Engl. J. Med.*, 1979, 300, 538—543.
43. FERRUCCI J. T. — Body ultrasonography (II), *New Engl. J. Med.*, 1981, 300, 590—603.

131. SUTTMAN R. D. — Renal transplantation, II, *New Engl. J. Med.*, 1979, 301, 10, 1039—1049.

132. SWANSON M. A., CHATTERJEE S., de NARIO G. L. — I^{123} fibrinogen renal notake determination and scintigraphy in evaluation of transplant recipients for allograft rejection, *J. Nucl. Med.*, 1982, 4, 381—383.

133. TEMELESCU I. — La cystite pneumatogène, *J. Urol. Nephrol.*, 1962, 68, 742.

134. TEODORESCU EXARCU I. — Fiziologia şi fiziopatologia excreţiei, Ed. Medicală, Bucureşti, 1980, 178—198.

135. TERMAN D. S., McINTOSH R. M. — Clinical aspects of glomerulonephritis. In: Pathophysiology of renal and electrolits, R. W. Schrier echilibr., Little Brown, Boston, 1976, cp. 16.

136. THOMAS C. W. jr. — Renal calculi. In: Textbook of Medicine, ed. by Beeson P., McDermott W., W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1975, 1166.

137. THORNBURY J. R., CULP D. A. — The urinary tract roentgen diagnosis, Year Book Medical Publ., Chicago, 1967.

138. TING A., MORRIS P. J. — Marching for B cell antigens of the HLA—DR series in cadaver renal transplantation, *Lancet*, 1978, 1, 575—577.

139. TRAEGER J., FRIES D. — Ponction biopsie renale et exploration fonctionelle ou cours de glomerulonephrites, *Rev. Lyon Med.*, 1962, 17, 1053—1060.

140. TRAEGER J., REVILLARD J. P., SALLE B., MANUEL Y. — Les protéinurie sélectives, *Path. Biol.*, 1967, 15, 21.

141. TRESCHEL V., TAYLOR C. M., BONJOUR J. P., FLEISCH H. — Influence of prostaglandins and of cyclic nucleotides on the metabolism of 25 hidroxy vitamin D3 in primary chick kidney cell culture, *Biochem. Biophys. Res. Comun*, 1980, 93, 1210—1216.

142. URSEA N. — Proteinuria. În: Fiziologia şi fiziopatologia excreţiei, sub redacţia I. Teodorescu Exarcu, Ed. Med., Bucureşti, 1980, 281—284.

143. VEREANU D. şi colab. — Contribuţii la diagnosticul tulburărilor enuretice la copii. Consideraţii pe 270 cazuri, *Pediatria*, 1968, 17, 1, 1—9.

144. VIVIAN G., GORDON J. — Te^{99} în DIPA transit time as an index of proximal tubular function, *J. Nucl. Med.*, 1983, 24, 5, 16.

145. VIVILLE C. H. — La mise en evidence du reflux vésico-urétéral, *J. Urol. Nephrol.*, 1965, 75, 10—11, 921.

146. VLAD C., APOSTOL N., PREOIU V. — În legătură cu diagnosticul precoce al cancerului testicular. *Chirurgia*, 1965, 12, 123.

147. de WARDENER H. E. — The Kidney. An Outline of Normal and Abnormal Structure and Function, ed. IV-a, Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1973, 33—47; 141—147.

148. WILSON C. B. — Recent advances in the immunological aspects of renal disease, *Med. Prac.*, 1977, 36, 2171.

149. ZECH P., REVILLARD J. P. — Néphrologie clinique, Ed. Simep. 1978.

150. ZOSIN C. — Nefrologie clinică, Ed. Med., Bucureşti, 1979, 63—70; 81—87, 497—498.

4

EXPLORAREA RADIOLOGICĂ A APARATULUI URINAR

EXAMENUL RADIOLOGIC

Examenul radiologic ocupă un loc de prim ordin în explorarea aparatului urinar grație unei semiologii bogate, care cuprinde semne funcționale și anatomice de o remarcabilă fidelitate.

TEHNICI DE EXAMINARE

UROGRAFIA

Urografia este un examen practic inofensiv; riscul radic este mic și poate fi prevenit, iar substanța de contrast tri-iodată folosită astăzi, nu are o acțiune nocivă asupra rinichilor.

Progresele realizate în radiologia urinară constau în descoperirea unor metode și tehnici noi (ca: tomografia computerizată, angiografia cu sustragere numerică), dar și într-o ameliorare a urografiei și într-o mai bună interpretare a semnelor urografice.

Ameliorarea urografiei este datorită îmbunătățirii aparaturii radiologice și a substanțelor de contrast, dar și folosirii raționale a compresiunii, a clișeelor tardive, a clișeelor de incidențe suplimentare (în procubit, oblice, de profil).

Urografia standardizată cu număr mare de clișee luate din 5 în 5 sau din 10 în 10 minute, are darul să impresioneze mai mult prin risipa de material, decît prin rezultatele obținute.

Urografia dirijată dă cele mai bune rezultate și are din ce în ce mai mulți adepți. După acest procedeu, ritmul clișeelor și numărul lor este dictat de interpretarea lor „pe ud". Incidența cronologică și particularitățile tehnice ale unui film vor fi dictate de constatările făcute pe filmul precedent.

Deoarece scopul unei urografii este stabilirea unui diagnostic sau urmărirea unui bolnav cu o afecțiune determinată, radiologul va trebui să cunoască suferința clinică a bolnavului, iar gîndirea clinică să fie firul conducător al examenului radiologic.

Urografia convențională. Orice urografie începe cu o radiografie renovezicală directă.

Cantitatea de substanță opacă folosită, Odiston 75%, sau o substanță echivalentă, este de 40 ml (două fiole) pentru o greutate corporală de 60—80 kg.

Pentru început se injectează intravenos 1 ml de substanță și se așteaptă un minut pentru testarea toleranței. Colaborarea promptă a unui reanimator este necesară în caz de urgență. Dacă nu se remarcă nici o reacție adversă se continuă injectarea întregii cantități în 3—4 minute.

Primul clișeu urografic se face după terminarea injecției și are drept scop evaluarea funcției secretorii a rinichilor. Acest film este un veritabil test funcțional o probă a *clearance*-ului global, glomerular și tubular. În mod normal, pe acest clișeu opacifierea cavităților pielocaliceale este bună și egală (echivalentă) la cei doi rinichi.

Al doilea film se execută la 20 de minute și este destinat studiului morfologic al căilor superiore și al vezicii.

Primul clișeu urografic se execută în apnee la sfîrșitul unei expirații, iar cel de al doilea în apnee, la sfîrșitul unei inspirații profunde.

Compararea poziției rinichilor pe cele două filme permite aprecierea mobilității lor, exagerată în ptoza renală și absentă în perinefrite și în tumorile renale invadante.

Urografia se va încheie, dacă este necesar (de exemplu în adenomul de prostată) cu o cisto-uretrografie micțională și cu un film după evacuare, pentru evaluarea rezidiului.

Urograma în procubit este un procedeu excelent pentru opacifierea bună a ureterelor și punerea în evidență a unui obstacol ureteral. Clișeul se execută după filmul de la 20 de minute.

Urograma în procubit pune în evidență și joncțiunea pielo-ureterală, detaliu important pentru diagnosticul de stenoză de colet.

În cadrul urografiei dirijate, *compresiunea ureterală* (Coliez) va fi folosită în cazurile în care examenul clinic sugerează o suferință renală (tuberculoză, pielonefrită cronică, tumoare etc.). Compresiunea se aplică imediat după executarea clișeului funcțional (5 min.) și durează în medie 15 minute. Se execută un clișeu și se lasă compresiunea pe loc. Se examinează filmul și dacă opacifierea cavităților pielocaliceale nu este satisfăcătoare, se face un alt film după 10 minute. După înlăturarea compresiunii se face din nou un film de decompresiune *(Gilson)*. Acesta va arăta modul în care se face evacuarea arborelui pielic și va permite evaluarea supleții pereților.

Compresiunea este contraindicată în suferințele ureterale și ale etajului inferior (vezică) și va fi evitată la persoanele în vîrstă, din cauza riscului de rupere a unei aorte ateromatoase.

Odată cu ameliorarea substanței de contrast, compresiunea a pierdut din ce în ce mai mult teren.

Sînt totuși cazuri în care opacifierea cavităților pielocaliceale este nesatisfăcătoare după injectarea a 40 ml de substanță de contrast din cauza unei hipostenurii, a unei hipertonii caliceale sau, dimpotrivă, a unei hidronefroze. Pentru a remedia acest neajuns se poate recurge la *reinjectarea* în cursul aceluiași examen a unei noi doze de substanță opacă (Wilson și colab., 1962).

Clișeele tardive (la 60, 120 minute sau chiar mai tîrziu) sînt necesare în cazul în care primele filme arată o hidronefroză dar nu precizează sediul și natura obstacolului. Un clișeu tardiv în *procubit* va permite o opacifiere mai bună a ureterului.

În caz de rinichi mut, o urogramă la 24 de ore poate arăta o opacifiere a căii superioare și deci poate preciza cauza mutismului, un obstacol ureteral invizibil pe urogramele precedente.

În cazurile de azotemie moderată, în care urografia de rutină este contraindicată și în cele în care urografia clasică, chiar completată cu o reinjectare, nu permite o opacifiere satisfăcătoare a căilor de excreție, se poate recurge la *urografia prin perfuzie* (Schencker, 1964). Aceasta constă în injectarea prin perfuzie a unei cantități importante (2 ml pe kilocorp) de substanță opacă 60% diluată într-o cantitate egală de dextroză 5%. Perfuzarea întregii cantități (200—300 ml) se face în 6 pînă la 8 minute. În primele 45 de minute se obține o intensă nefrogramă și se pot face bune uro-tomografii. Opacifierea cavităților pielocaliceale este intensă iar ureterele se umplu în totalitate. Metoda permite deci o evidențiere a zonelor mute (nefuncționale) din parenchim. Ea precizează modificările pielocaliceale și ale ureterelor și deci poate înlocui pielografia, care este din ce în ce mai mult evitată din cauza riscurilor de infecție. Opacifierea vezicii este intensă la 60—100 minute și permite executarea unor uretrocistografii de o calitate superioară celei obținute prin urografia de rutină.

Urografia prin perfuzie este bine tolerată, însă nu trebuie să fie folosită ca metodă de rutină, ci ca o completare a urografiei clasice.

Pentru explorarea hipertensiunii arteriale de origine renovasculară s-au preconizat două tehnici urografice menite să arate deficitul funcțional al unui rinichi: urografia minutată și urografia prin tehnica spălării ureice *(ureea wash out)*.

Urografia minutată a fost indicată de Ravasini; ea constă în executarea a 4—5 radiografii din minut în minut, începînd de la sfîrșitul administrării soluției de contrast. Injectarea trebuie făcută în două minute. Maxwell (1964) a introdus această metodă în studiul hipertensiunii renovasculare.

Tehnica de *spălare ureică* preconizată de Amplatz (1962) constă în perfuzarea de 40 g uree diluată în 500 ml ser fiziologic, în 15 minute.

Acordăm însă preferință spălării *furosemidice* (Amiel și colab., 1974) care are avantajul că este mai simplă și mai bine tolerată de pacient. În cadrul unei urografii standard, după urograma de la 20 minute se injectează i.v. două fiole de Furosemid 1%. Se fac clișee din 2 în 2 minute, timp de 6—10 minute. Ștergerea imaginii urografice apare încă de la 2 minute și este completă pînă la 10 minute, în cazurile normale. Persistența imaginii urografice, sau ștergerea ei mai lentă indică o stenoză probabilă a arterei renale. Ea poate fi unilaterală sau bilaterală. Acest test, dacă este pozitiv nu este însă specific și se poate întîlni și în afecțiunile parenchimatoase care distrug o mare parte din glomeruli.

Dacă testul urografic este negativ, el are o valoare certă și arteriografia renală nu mai este necesară.

ALTE TEHNICI

Renoscintigrama este un succedaneu satisfăcător al renogramei arteriografice și urografice și are avantajul inocuității.

Urografia de rutină nu poate oferi în majoritatea cazurilor semne distinctive între un chist și o tumoare renală. De aceea pentru diagnosticul diferențial se recurge la *ecografie,* un examen simplu și inofensiv.

Roentgencinematografia aduce informații foarte prețioase asupra dinamicii căilor superioare. Metoda mai este folosită cu succes în studiul refluxului vezico-ureteral și al tulburărilor de micțiune.

Arteriografia renală selectivă prin cateterism percutanat al arterei femurale (Selfinger, 1953) este preferabilă aortografiei deoarece nu dă suprapuneri vasculare. Artera femurală este puncționată cu un trocar în triunghiul Scarpa. Prin trocar se introduce o sîrmă de ghidaj și se scoate trocarul. Pe sîrma de ghidaj se montează și se introduce o sondă radioopacă pînă în artera iliacă. Se scoate sîrma de ghidaj și sub controlul ecranului de radioscopie sau de televiziune se împinge sonda pînă în artera renală. O cantitate mică (8—10 ml) de substanță opacă este suficentă pentru a obține o bună arteriografie. Seriografia în cadență rapidă este absolut necesară pentru a pune în evidență timpul arteriografic, timpul nefrografic (parenchimatos) și timpul flebografic.

Arteriografia renală rămîne examenul de elecție pentru diagnosticul hipertensiunii arteriale de origine reno-vasculară.

Metoda arteriografiei prin cateterism, relativ laborioasă și cu oarecare procent de riscuri, poate fi înlocuită de *angiografia cu sustragere numerică (digital substraction angiography* sau D.S.A.), care nu implică un cateterism. Substanța de contrast (20—40 ml) se injectează intravenos. Are dezavantajul că necesită o aparatură specială oneroasă.

Un progres considerabil în explorarea radiologică îl reprezintă realizarea *tomografiei computerizate* (Hounsfield, 1974). Tomograful este construit pe un principiu nou. Imaginea se obține cu ajutorul unui computer care înregistrează cele mai fine diferențe de absorbție. Tomograma computerizată are aspectul și calitatea unei secțiuni macroscopice.

O metodă recentă care suscită un mare interes este *magnetografia.* Ea se bazează pe înregistrarea digitală a oscilațiilor nucleelor atomice sub acțiunea unui cîmp magnetic.

Speranțele puse în *flebografia pelvină* și în *limfografie* pentru evidențierea extensiei extravezicale a unei tumori și pentru depistarea metastazelor ganglionare, nu au fost justificate, iar cele două metode au căzut în desuetudine.

Pentru explorarea colului vezical și a uretrei *uretrocistografia* este de neînlocuit în anumite cazuri (disectazia colului, afecțiunile prostatei, stricturile uretrale etc.).

ANATOMIE. VARIAȚII ANATOMICE. ANOMALII.

ANATOMIE

Dimensiunile radiografice ale rinichiului sînt puțin mărite, din cauza divergenței fascicolului de raze și din cauza distanței obiect-film, cu aproximativ 12%. În aceste condiții, rinichiul măsoară, în medie, în lungime 12,5 cm, în lățime 6,5 cm, în grosime 3,5 cm. Mărimea celor doi rinichi este practic egală.

Situaţia rinichilor este inegală, rinichiul drept fiind situat mai jos decît cel stîng. Polul superior al rinichilor este traversat de coastele XII, iar polul inferior nu depăşeşte creasta iliacă, bazinetul fiind, în general, situat în dreptul apofizei transversale L_2. Un rinichi al cărui pol inferior depăşeşte creasta iliacă este un rinichi scoborît (ptozat sau ectopic). Polul lui superior pierde contactul cu ultima coastă.

Orientarea rinichilor. Rinichiul este orientat oblic în toate cele trei planuri, astfel încît faţa lui anterioară priveşte în sus şi în afară.

Polii superiori ai rinichilor sînt situaţi la o distanţă între ei de 8 cm, în timp ce polii inferiori sînt separaţi de o distanţă de 12—15 cm, în general. Axul transversal al rinichiului face un unghi de 45° cu planul mediosagital.

Arhitectonica pielocaliceală este atît de variată încît nu sînt două persoane cu pielograme identice.

În marea gamă de aspecte anatomice există totuşi un tip de bazinet, cel mai des întîlnit. Acesta este bazinetul cu trei calice principale, fiecare din acestea ramificîndu-se în 2—3 calice secundare.

Nomenclatura anatomică nu este unitară. Pentru ramificaţiile de prim ordin ale bazinetului, majoritatea autorilor folosesc denumirea de calice mari, iar pentru ramificaţiile de al doilea ordin se utilizează denumirea de calice mici. Olsson dă, pe bună dreptate, calicelor mari denumirea de ramuri bazinetale, deoarece aceste ramificaţii au formă cilindrică şi nicidecum caliceală. El rezervă numele de calice numai ramificaţiilor de al doilea ordin. Noi vom folosi totuşi, ca majoritatea autorilor, termenii clasici de calice mari (sau principale) pentru a desemna calicele de prim ordin şi calice mici (sau secundare) pentru calicele de al doilea ordin.

Un calice secundar are o tijă sau *infundibul* şi o extremitate în formă de cupă sau *fornice*. Unghiul care se formează la inserţia fornicelui pe papilă se numeşte *sinusul papilo-caliceal*.

Parenchimul renal este reprezentat pe urograme de distanţa dintre vîrful papilelor şi suprafaţa rinichiului. Această distanţă poate fi mai bine apreciată dacă se unesc vîrfurile papilelor printr-o *linie interpapilară* (Hodson). Distanţa dintre linia interpapilară şi conturul renal este denumită *index parenchimatos*. Grosimea parenchimului este în mod normal, în medie, de 3,5 cm la poli şi de 3 cm în partea mijlocie a rinichiului.

Rinichiul normal prezintă două particularităţi anatomice care merită să fie subliniate:

— lipsa de simetrie a celor doi rinichi;
— numeroase variaţii anatomice.

Asimetria rinichilor nu interesează numai poziţia (rinichiul drept fiind situat mai jos decît cel stîng), dar implică şi arhitectonica pielocaliceală. În radiologia urinară, studiul morfologic comparativ are o valoare relativă din cauza asimetriei celor două organe. Astfel, un bazinet poate avea formă ampulară, iar celălalt liniară. Calicele principale pot fi de o parte scurte şi de cealaltă parte lungi, bine ramificate. Uneori se poate întîlni de o singură parte o dedublare bazinetală incompletă („bazinet Hyrtl“ al autorilor germani). Foarte frecvent numărul, lungimea şi orientarea calicelor sînt diferite la cei doi rinichi, deşi, în genere, există o asemănare între cavităţile pielocaliceale ale celor doi rinichi. De obicei tipul de bazinet, numărul şi lungimea calicelor sînt apropiate la cele două organe.

Arborele pielic al celor doi rinichi este deci în genere asemănător, dar niciodată simetric.

VARIAŢII ANATOMICE

Dintre diferitele tipuri de calice secundare, o menţiune specială trebuie acordată *calicelor compuse,* calice cu mai multe papile. Asemenea calice, de regulă calicele principal superior, are formă de ciocan (hammerhead). Din cauza lipsei de ramificaţie, un calice compus *pare dilatat* şi poate da naştere la erori de interpretare.

O altă variantă anatomică ce poate ridica probleme de diagnostic este *inserţia excentrică a calicelor pe papilă.* În acest caz axul papilei, oblic, nu coincide cu axul calicelui secundar corespunzător, ci formează împreună un unghi. Din această cauză sinusul pielocaliceal de adîncime neegală, face un reces, care văzut din profil *poate simula o ulceraţie* la nivelul sinusului, iar privit din faţă dă impresia unei ulceraţii a vîrfului papilei. Diagnosticul diferenţial este greu de făcut. Conturul net al imaginii pledează pentru o inserţie oblică.

Papilele proeminente conice sau cilindrice sînt variaţii fără implicaţii diagnostice. Este totuşi interesant de observat că papilele lungi, cilindrice, sînt identice cu cele întîlnite la cîine.

O varietate cu implicaţii diagnostice este *calicele accesoriu.* Aceste calice de dimensiuni reduse se pot insera pe un fornice sau se pot implanta pe un calice principal. Un calice accesoriu este un calice în miniatură, cu tijă, fornice şi papilă proprie. Cînd se inseră pe un calice secundar, poate fi interpretat drept o nişă a papilei. Forma lui şi conturul net împiedică însă o asemenea confuzie.

O altă varietate anatomică, *bazinetul primitiv sau ampular,* lipsit de ramificaţii, cu calice reprezentate numai de fornice, este o formă neevoluată, primitivă de bazinet. Lipsa de ramificaţii dă bazinetului un volum mai mare, un *fals aspect de hidronefroză.*

ANOMALII

Anomaliile renale sînt foarte variate, dar pot fi grupate în următoarele tipuri: anomalii de număr, de poziţie, de formă, malrotaţia, fuziunea, anomalii de structură şi anomalii vasculare. Majoritatea nu ridică probleme de diagnostic, deoarece anomalia îşi prezintă propria carte de vizită pe radiografie. Sînt însă şi anomalii care comportă unele dificultăţi de diagnostic. Din acest punct de vedere, în cazul *anomaliilor de număr* un exemplu tipic este agenezia unilaterală (rinichiul unic congenital). Adeseori pe urograme nu se poate preciza dacă lipsa de imagine a unui rinichi este expresia unui rinichi mut sau a unui rinichi absent. Retropneumoperitoneul reprezintă în acest caz o indicaţie majoră. El va arăta vidul lombar dat de lipsa rinichiului. În acest caz se poate face confuzie între o agenezie şi o ectopie. Dacă imaginea unui rinichi lipseşte în lombă, se va cerceta dacă rinichiul nu se află în *ectopie* (ectopia încrucişată), sau în *ectopie ileo-lombară, iliacă* sau *pelvină*). Rinichiul se poate deplasa caudal, cranial sau medial.

În ectopia cranială extremă, rară de altfel, rinichiul poate migra *endo-toracic,* prin hiatusul fetal pleuro-peritoneal, care nu s-a închis (foramenul lui Bochdalek). Un rinichi în ectopie toracică poate fi descoperit la un examen pulmonar. Ectopia toracică se poate asocia cu o eventrație a diafragmului.

Ectopia medială este numită de obicei *ectopie încrucișată* (fig. 4.1). Ambii rinichi sînt situați de aceeași parte. Rinichiul deplasat poate fi fuzionat sau separat de congenerul său.

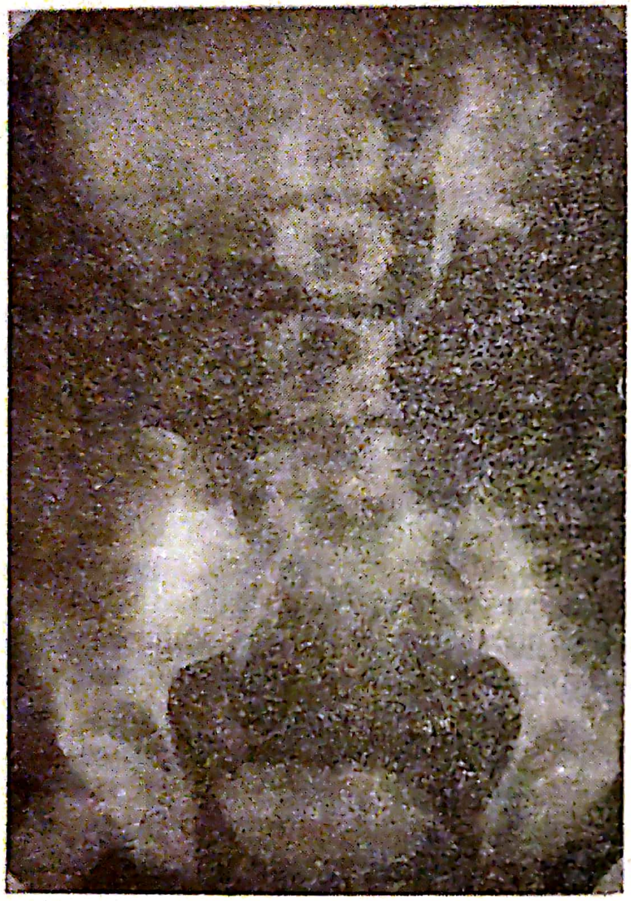


Fig. 4.1. Ectopie încrucișată a rinichiului drept. Ambii rinichi sînt situați pe stînga și suprapuși (rinichi în *sandwich*).

În ectopia pelvină imaginea cavităților pielocaliceale poate fi mascată de sacru. Anomalia de număr este în aceste cazuri numai aparentă, în realitate fiind vorba de o anomalie de poziție. Eroarea se poate face și în scintigrafie, dacă se explorează numai lombele. În toate cazurile în care scintigrama arată o lipsă de imagine de o parte, se va face și o scintigramă pelvină și se va completa examenul cu o urografie.

Dintre *anomaliile de număr, duplicitatea* este cel mai des întîlnită. Atragem atenția asupra unei particularități importante și puțin cunoscute. Bazinetul superior, de obicei liniar, drenează de regulă numai grupul superior de calice, în timp ce bazinetul inferior, de obicei ampular drenează calicele mijlocii și inferioare. Se observă de multe ori un mutism al unuia din cei doi rinichi, mai frecvent al rinichiului inferior. Pe urogramă rinichiul superior, singurul funcțional, poate fi confundat cu un rinichi hipoplazic. Numărul redus de calice secundare și bazinetul liniar, neramificat (fără calice principale) vor orienta atenția asupra anomaliei și vor permite să se depisteze mutismul rinichiului inferior.

Dintre *anomaliile de formă* o mențiune specială merită rinichiul cu lobulație fetală și rinichiul dromader.

Rinichiul cu *lobulație fetală* are conturul boselat. Boselurile sînt delimitate de incizuri. Aceste boseluri nu trebuie confundate cu incizurile date de retracția parenchimului întîlnită în pielonefrita cronică sau în tuberculoză. Urografia elimină orice confuzie, deoarece modificările patologice de contur sînt însoțite totdeauna de modificări ale calicelor. În lobulația fetală, arborele pielic are aspect normal.

Rinichiul dromader sau *cifotic* este o deformare a rinichiului stîng provocată de o compresiune splenică, deși splenomegalia nu este obligatorie. Polul superior al rinichiului este subțiat și prin contrast cele 2/3 inferioare ale rinichiului par mărite printr-un proces expansiv. Lipsa semnelor caliceale patologice este caracteristică rinichiului cifotic.

Malrotația. În ascensiunea către poziția lor definitivă în timpul vieții embrionare, rinichii se rotează în jurul axului lor longitudinal. Bazinetul, de la poziția ventrală, ia o poziție medială. O oprire în această rotație se numește malrotație.

Fuziunea celor doi rinichi are ca tip mai comun *rinichiul în potcoavă* (fig. 4-2) la care simfiza se face prin polii inferiori, sau foarte rar prin cei superiori.

Rinichiul în potcoavă cu simfiza inferioară, cu concavitea în sus, este de regulă mai jos situat. Cei doi congeneri sînt mai apropiați de coloană, malrotați cu axul mare orientat în jos și înăuntru.

Rinichiul în potcoavă se poate diagnostica chiar pe radiografia directă.

Rinichiul în potcoavă se complică deseori cu hidronefroza, infecția urinară și litiaza.

Rinichii în ectopie încrucișată de cele mai multe ori fuzionează prin polii opuși sau prin fețele lor (rinichi în *sandwich)*.

Rinichiul discoid (Kuchenniere, rein en galette, rene a focaccia) se prezintă ca o masă unică, rotundă, în micul bazin.

Dintre *anomaliile de structură* cîteva implică dificultăți de interpretare. Un *chist pielogen* poate fi confundat cu o cavitate patologică, cu o cavernă deterjată în special. Lipsa altor modificări pielocaliceale pledează pentru caracterul benign, congenital al cavității.

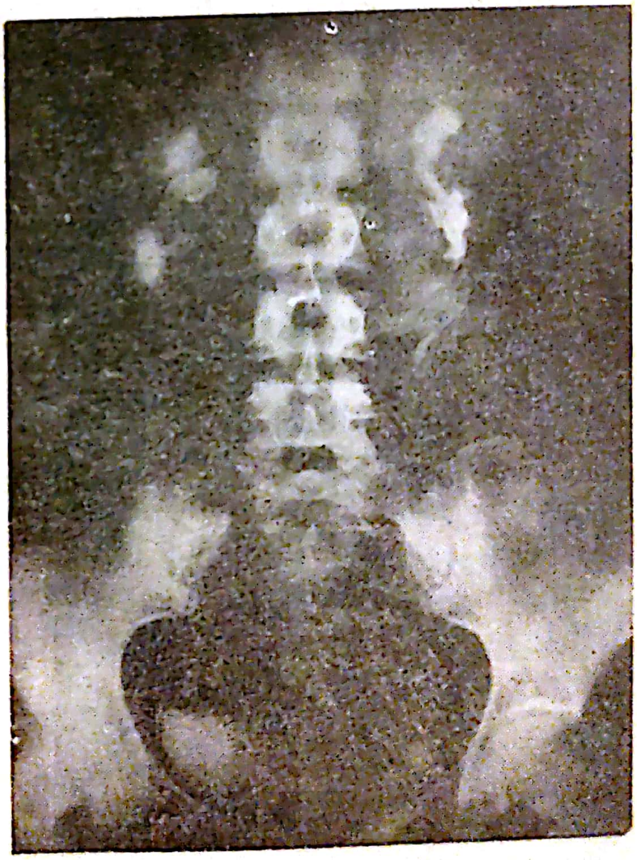


Fig. 4.2. Rinichi în potcoavă.

Boala polichistică renală. Radiografia directă arată umbrele renale mărite. Pe urografie siluetele renale sînt mai distincte. Ele sînt mărite cu contur boselat.

Pielograma (arborele pielic) este mărită mai mult în sens vertical. Uneori (Edling) rinichiul este mai mărit transversal.

Chistele modifică cavitățile pielocaliceale, ca oricare alt proces expansiv. Aspectul de proces expansiv bilateral sugerează o polichistoză. Tumorile renale bilaterale sînt extrem de rare.

In ansamblu, arborele pielic în formele evoluate, ia forma de „ghiară de crab".

Calicele sînt alungite, etalate, cu fornicele uneori lărgite în formă de semilună, o imagine destul de evocatoare (chist de papilă). Uneori calicele sînt suprapuse, îmbucate („emboîtement") (fig. 4.3).

Rinichii sînt adeseori inegal interesați și aspectul urografic poate fi înșelător. Dar chiar în cazurile în care un rinichi pare normal, anatomic prezintă mici chiste. Bazinetul este orizontalizat și ureterul superior împins medial prin mărirea polului inferior al rinichiului. Pe marginile bazinetului se pot vedea amprente de chisturi.

Renoscintigrama este cel mai adeseori caracteristică, cu numeroase zone mute, rotunde, de diferite mărimi, pe un rinichi mărit de volum, spre deosebire de pielonefrita cronică unde rinichiul este micșorat.

Rinichiul spongios. Afecțiunea descrisă pentru prima dată de *Lenarduzzi* (1939), este cunoscută sub numele de *maladia lui Cacchi și Ricci,* care au individualizat-o (1948) sub denumirea de *„rinichi în burete"* și au dat următoarea descripție: „Rinichiul în burete este o maladie caracterizată prin prezența de numeroase cavități parenchimatoase care de la vîrful calicelor se distribuie în piramidele renale și prezintă prin eliminarea lichidului opac o imagine de buchet de flori".

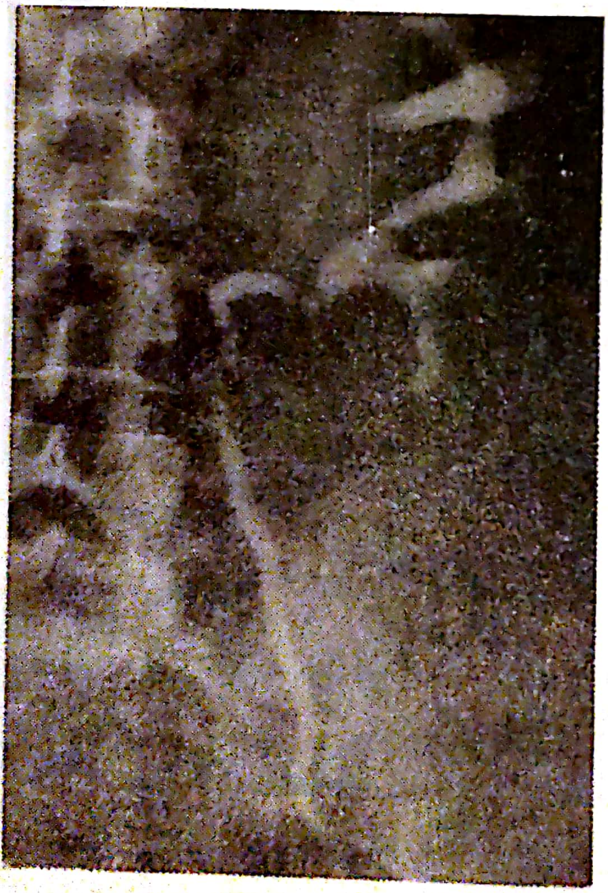


Fig. 4.3. Rinichi polichistic; mărit mai mult în sens vertical. Calice dezorientate. *Emboîtement* (îmbucare) a calicelor superioare. „Semilună" a unui calice superior.

Boala nu este rară. Antoine și colab. au adunat 70 de cazuri personale în 1965.

Rinichiul spongios este o distrofie congenitală și familială și se asociază cu alte malformații congenitale, cu fibroza hepatică congenitală.

De obicei afecțiunea interesează ambii rinichi și este unilaterală într-o treime din cazuri (Lindwall).

— *Morfopatologie.* Rinichiul spongios este o dilatație a tubilor colectori, care devin chistici. Modificările sînt limitate la porțiunea medulară și mai ales la papilă. Adeseori chisturile și canalele dilatate conțin calculi.

— *Tablou clinic.* Rinichii spongioși pot exista fără simptome clinice, sau pot apărea infecții urinare repetate, lombalgii, hematurii, colici nefretice cu eliminare de calculi.

— *Semne radiologice.* Pe radiografia directă se văd numeroase opacități calcare de 2 mm în regiunea papilelor într-un procent mare de cazuri (de 33 de ori pe 35 de cazuri ale lui Lindwall). Calcificările sînt conglomerate la vîrful papilelor în grămezi caracteristice, încît diagnosticul poate fi pus chiar înainte de urografie. Aceste calcificări se încadrează în nefrocalcinoză prin sediul lor parenchimatos.

Pe urografie se constată o opacifiere precoce a canalelor colectoare dilatate care dă papilelor un aspect striat, asemănător cu refluxul pielocanalicular. Uneori aspectul striat este la limita puterii de rezoluție. Palubinkas denumește aceasta forma minoră de ectazie *pyramidale blush.*

Opacifierea canalelor colectoare dilatate precede opacifierea calicelor și persistă după evacuarea acestora.

După Lindwall (1959) chisturile umplute variază ca formă și dimensiuni. În unele cazuri canalele dilatate se văd sub aspectul de striuri mergînd de la vîrful papilei către baza ei. Uneori cavitățile au aspect de chiste de la mărimi abia perceptibile pînă la mărimea unui bob de mazăre. Altele sînt neregulate sau triunghiulare. Uneori suprafața papilelor are un aspect vezicular *(blistered)* din cauza cavităților neopacifiate.

Din cauza îngroșării papilelor, fornicele caliceale sînt lărgite, etalate. Chisturile opacifiate și grupate la vîrful piramidelor dau aspectul caracteristic de „buchete de flori“.

SEMIOLOGIE RADIOLOGICĂ GENERALĂ

Semnele renale parenchimatoase

Radiografia directă poate releva unele semne patologice importante cum sînt opacitățile calcare, modificările de volum și de contur ale rinichilor.

Calcificările situate în parenchim îmbracă forme variate. Calcificările neomogene întinse, care dau un aspect tigrat unui segment renal, sau întregului rinichi, sînt caracteristice pentru *mastic* parțial sau rinichi mastic total din tuberculoză. Rareori calcificarea unui mastic tuberculos poate fi atît de intensă încît să simuleze un calcul.

Opacitățile calcare inelare voluminoase sugerează calcificarea peretelui unui chist.

Tumorile renale maligne, mai ales cele cu evoluție lentă (tumorile Grawitz), prezintă calcificări arcuate, rectilinii sau în vîrtejuri.

Depunerile calcare de pe suprafața unei *papile necrozate* se văd pe radiografia directă sub aspectul unor mici inele centrale.

Nisipul și microcalculii care burează tubii Bellini în *nefrocalcinoză* apar sub aspectul unor fine opacități liniare sau rotunde grupate la nivelul piramidelor. Aspectul este asemănător cu cel întîlnit în rinichiul spongios. Urografia aduce precizările necesare.

Opacitățile calcare extrarenale (calculi biliari, calculi pancreatici, calcificări ale cartilajelor costale, calcificări ganglionare, fleboliți splenici, calculi stercorali, calcificări într-un abces osifluent, calcificări peritoneale etc.) pot crea dificultăți de diagnostic diferențial cu opacitățile calcare renale. Pentru soluționarea dilemei se preconizează radiografii în incidențe suplimentare.

Dar chiar urogramele din față pot indica diagnosticul corect. O opacitate calcară intrarenală păstrează pe toate urogramele aceleași raporturi cu cavitățile pielocaliceale. Aceste raporturi se modifică în cazul în care opacitatea este extrarenală, fapt ce se explică prin schimbările de proiecție în timpul respirației. Rinichiul are mișcări mai mari decît planurile posterioare și mișcări mai mici decît planurile (organele) anterioare.

Niciodată, practic vorbind, apneea nu se face exact în aceeași fază respiratorie. Din această cauză, proiecția unei opacități extrarenale variază în raport cu rinichiul, de la o urogramă la alta și se poate afirma că o opacitate calcară care-și schimbă poziția față de calice, față de conturul renal și față de bazinet pe diferite urograme este o opacitate extrarenală. Acest semn poartă numele de semnul raporturilor (Temeliescu).

Modificările de volum ale rinichilor pot fi observate pe radiografia directă, dar mai ales pe urografie, pe urotomografie sau pe arteriografie în momentul nefrografic.

Rinichiul poate fi *mărit* prin hiperplazie, cum este cazul în rinichiul unic congenital sau chirurgical.

Rinichiul patologic poate crește considerabil în hidronefroză, în pionefroză și în rinichiul polichistic. Mărirea de volum poate fi egală, organul păstrînd forma ovoidă, cum se vede în hidronefroză, sau poate fi inegală, cum se observă în tumorile renale, în chisturi, în pionefrită, în hipertrofia compensatoare localizată. În aceste cazuri rinichiul prezintă o boselură mai mult sau mai puțin voluminoasă.

Reducerea de volum poate fi globală sau parțială: cea globală se întîlnește în rinichiul hipoplazic sau atrofic, iar cea parțială, cu retracția unui segment, de obicei unul din poli, se vede în tuberculoză sau în pielonefrita cronică. În pielonefrita cronică retracția se face în focare multiple.

Modificările de contur ale rinichilor pot apărea pe radiografia directă, dar mai ales în urografie, în urotomografie și în arteriografie.

Conturul rinichilor poate fi boselat în unele anomalii (rinichi polichistic, rinichi lobulat fetal, rinichi dromader). De asemenea, el poate prezenta o boselură în caz de tumoare, chist, pionefroză parțială, pionefrită (abces, furuncul), iar distanța dintre fornicele caliceale și conturul renal poate fi mărită. Mărirea localizată a indexului parenchimatos este un semn important de proces expansiv.

Incizurile pe suprafața rinichiului sînt expresia unui proces parenchimatos retractil. Ele se observă în pielonefrita cronică, în tuberculoză, în infarctul organizat și nu vor fi confundate cu incizurile unei lobulații fetale.

Dispariția conturului renal este expresia unui proces de perinefrită; dacă se adaugă și cea a psoasului, asociate cu o scolioză concavă de aceeași parte, sugerează un flegmon perinefretic, diagnostic care va fi întărit de imobilitatea cupolei diafragmatice corespunzătoare.

Funcția renală excretorie (glomeruli) și secretorie (tubi) poate fi diminuată sau absentă. Testul lui Ravasini reluat de Maxwell, arată dacă secreția este întîrziată. Secreția întîrziată este expresia unor leziuni glomerulare sau a unei tensiuni arteriale scăzute prin leziune congenitală sau cîștigată a arterei renale.

Opacifierea inegală a cavităților pielo-caliceale a celor doi rinichi (testul von Lichtenberg), indică o funcție diminuată la rinichiul ale cărui cavități sînt mai slab opacifiate. Acest test trebuie interpretat cu discernămînt, deoarece cavitățile în stază apar mai intens opacifiate decît cele normale, dînd o imagine „prea frumoasă“ (Coliez). Un lector neavizat poate inversa deci valoarea funcțională a celor doi rinichi. Eroarea poate fi ușor evitată dacă se ține seama de tonusul cavităților, care este scăzut cînd există o stază; cavitățile apar mai dilatate, hipotone. Hipotonia poate interesa calice izolate sau tot arborele pielic.

O altă cauză de eroare în aprecierea gradului de opacifiere este stratificarea substanței opace, care, avînd o greutate specifică mai mare decît urina, sedimentează în părțile declive. Calicele situate dorsal pot fi deci mai intens opacifiate decît cele situate ventral. Fenomenul a fost descris pentru prima oară de Laurell (1925) apoi reluat de Ribbing (1933) în pielografie și de Ettinger (1943) în urografie.

Secreția slabă întîrziată unilateral, ca expresie a unor leziuni parenchimatoase, se întîlnește în hidronefroză, în piohidronefroză, în tuberculoza renală, în litiaza renoureterală complicată etc.

Secreția slabă bilateral este consecința unor leziuni difuze de scleroatrofie sau de necroză (pionefroză banală sau tuberculoasă). Anumite teritorii indemne mai păstrează încă o bună epurare a substanței de contrast. Corolarul umoral este o azotemie moderată. În azotemiile peste 1 g‰, secreția substanței opace nu se decelează pe urografia de rutină, dar este evidentă în urografia prin perfuzie.

Lipsa de secreție unilaterală, „rinichiul mut urografic“, se întîlnește în colica renală și în leziunile avansate ale parenchimului renal, care au dus la dispariția totală a eliminării substanței de contrast (Burghele, 1955), adică în pionefroze, în hidronefrozele avansate cu parenchimul atrofic (rinichi mare), în scleroatrofiile renale unilaterale (rinichi mic).

Rinichiul mut se mai întîlnește și în trombozele renale. Pielografia retrogradă va arăta o pielogramă normală. Se poate enunța formula: rinichi mut+pielogramă normală=tromboză vasculară. În tromboza arterei principale rinichiul este mic. În tromboza venoasă rinichiul este mărit. Diagnosticul va fi confirmat de angiografie cu sustragere numerică.

Mutismul renal se întîlnește rar în tumorile renale, care în general respectă o bună parte din parenchimul excretor, fiind însă regulă cînd tumoarea obstruează bazinetul sau ureterul.

Lipsa rinichiului și rinichiul ectopic nu trebuie confundate cu imaginea de rinichi mut.

Lipsa de secreţie a unui teritoriu renal limitat este bine pusă în evidenţă de nefrogramele urografice şi mai ales urotomografice. *Zone mute* se întîlnesc în chisturile renale, în unele tumori renale (tumori necrozate), în tuberculoză (tuberculoame), în pielonefrita cronică.

Arteriografia pune în evidenţă vascularizaţia anormală a parenchimului.

Deplasarea arterelor interlobare şi a ramurilor lor este expresia unui proces expansiv (chist, tuberculom, abces, furuncul, unele tumori).

Reducerea numărului arterelor şi arteriolelor se vede în pielonefrita cronică, în hidronefroze, în pionefroze, în rinichii polichistici.

Multiplicarea vasculară cu formarea unei reţele dense, anarhice şi apariţia unor mici lacuri este caracteristică tumorilor maligne. Uneori aceste modificări se văd în jurul unei zone mute şi indică o tumoare malignă necrozată sau chistică.

Semnele pielo-caliceale

Dilataţia unui calice poate avea drept cauză infecţia banală sau tuberculoasă. Dilataţia infecţioasă este moderată. Calicele este mărit, dar îşi păstrează forma, cu papilă evidentă. Mai rar, papila pare turtită prin edem al sinusului papilocaliceal, care este şters. Fornicele ia aspect de petală.

Dilataţiile prin obstacol în căile de drenaj pot atinge dimensiuni mai mari. Obstacolul poate fi un calcul, o stenoză, o tumoare intrinsecă, o compresiune din afară. Dilataţiile mai pot recunoaşte drept cauză refluxul vezico-ureteral, care crează o hiperpresiune *(back presure)* în amonte. Un calice dilatat îşi pierde forma de cupă, apare suflat, rotunjit. Pe urograma de 5 minute, cînd dilataţia este mai importantă, se opacifiază numai extremităţile caliceale (fornicele) dilatate şi rotunjite, luînd aspectul unor „bule“ caracteristice hidronefrozelor prin obstacol bazinetal sau ureteral sau prin reflux vezicoureteral. Pe urogramele tardive, calicele şi bazinetul — bine opacifiate — formează în ansamblu o imagine în „labă de elefant“.

În hidronefrozele mari, parenchimul centrifugat apare subţire, cu un indice parenchimatos mai mult sau mai puţin redus.

Obstruarea unei singure tije caliceale dă naştere unei dilataţii limitate la calicele aferent *(hidrocalice)*.

Calicele excavat este calicele care şi-a pierdut papila. Pierderea de substanţă poate interesa numai partea centrală a papilei sau papila în totalitate. Calicele care şi-a pierdut papila în totalitate are formă de măciucă; este numai în aparenţă dilatat, tija caliceală păstrîndu-şi calibrul normal. Această formă de calice se întîlneşte în necroza papilară.

Forma de calice în măciucă mai poate fi datorită unui alt mecanism şi anume retracţiei fibroase cicatriceale a piramidei din pielonefrita cronică. În această afecţiune, procesul retractării se trădează printr-o scădere a indicelui parenchimatos şi apariţia de depresiuni sub formă de incizuri sau ancoşe pe suprafaţa rinichiului.

Eroziunile caliceale sînt caracterizate prin contururi neregulate, dinţate, estompate ale fornicelui. Calicele poate căpăta aspectul *mîncat de* *molii,* destul de tipic pentru tuberculoză. Eroziunea poate duce la formarea unei *caverne,* o cavitate neregulată în comunicare cu calicele.

Stenozele caliceale sînt expresia unei retracţii cicatriceale, mai rar a unui edem al peretelui. Stenoza poate fi situată pe infundibulul unui calice sau pe joncţiunea pielocaliceală. Consecinţa stenozei este o dilataţie în amonte. Dacă un grup de calice secundare este dilatat prin stenoza calicelui principal aferent, se poate observa o imagine de margaretă.

Cînd stenoza este completă, ea duce la excluderea calicelor aferente şi infundibilul stenozat se termină printr-un pinten denumit *spină reziduală.* Acest aspect este caracteristic tuberculozei.

Alungirea sau **tracţiunea calicelor** se întîlneşte în procesele expansive: tumoare, chist, abces, furuncul, rinichi polichistic.

Alungirea şi recurbarea calicelor principale cu deformarea în ciupercă a calicelor secundare este un aspect sugestiv în *fibrolipomatoza* renală, iar diagnosticul diferenţial cu o tumoare nu se poate face decît cu ajutorul urotomografiei, care arată în fibrolipomatoză o lărgire mai mult sau mai puţin importantă a sinusului renal.

Calicele recurbat se întîlneşte în procesele expansive. Mai multe calice alungite şi recurbate formează o imagine în *gheară de pasăre* sau în *picioare de crab.*

Dezorientarea calicelor prin schimbare de direcţie, prin mărirea sau micşorarea distanţei dintre ele este de asemenea produsă de un proces expansiv.

Calicele amputat parţial sau total este o imagine sugestivă pentru o tumoare renală. Amputaţia caliceală nu trebuie confundată cu un calice aparent scurtat din cauza proiecţiei oblice.

În tuberculoza renală se pot întîlni de asemenea amputaţii ale calicelor, dar calicele amputat se termină printr-o spină caracteristică.

Lacunele caliceale sînt datorite unei tumori primitive sau unei tumori a parenchimului care a invadat calicele. Un calcul transparent sau un cheag poate da o imagine identică. Un chenar complet de substanţă opacă în jurul lacunei (Mantelsymptom) pledează pentru diagnosticul de calcul.

Lacuna dată de un cheag este schimbătoare ca formă şi dimensiuni sau dispare de la un examen la altul.

Lacunele marginale cu soluţie de continuitate a conturului indică o tumoare.

Lacuna caliceală mai poate fi provocată de prezenţa unui gaz (bioxid de carbon) şi indică o pielită emfizematoasă sau poate fi dată de aerul introdus în timpul pielografiei.

Imaginile de *calculi caliceali radioopaci* sînt opacităţi calcare de diferite forme şi mărimi. Calculii pot fi mobili şi variabili ca poziţie unul faţă de altul, cînd sînt conglomeraţi într-un calice dilatat sau într-o cavitate pionefrotică (Steinnest). În poziţie verticală, ei sedimentează pe fundul cavităţii.

Alteori calculul mulează un calice şi ia forma de cupă, permiţînd diagnosticul de calcul caliceal chiar pe radiografia directă.

Calculii care mulează cavităţi anormale iau forma acestora. Astfel, calculii care se dezvoltă într-un calice stenozat sînt angulaţi şi sugerează o tuberculoză (Ciprian, 1969).

Calculii radioopaci de dimensiuni reduse nu au nimic caracteristic şi numai urografia permite să se precizeze sediul bazinetal sau ureteral superior. Cînd calculul atinge dimensiuni mai mari şi mulează bazinetul, el ia forma caracteristică de „corn al abundenţei". Calculii bazinetali ramificaţi în calice mulează mai mult sau mai puţin complet cavităţile pie-

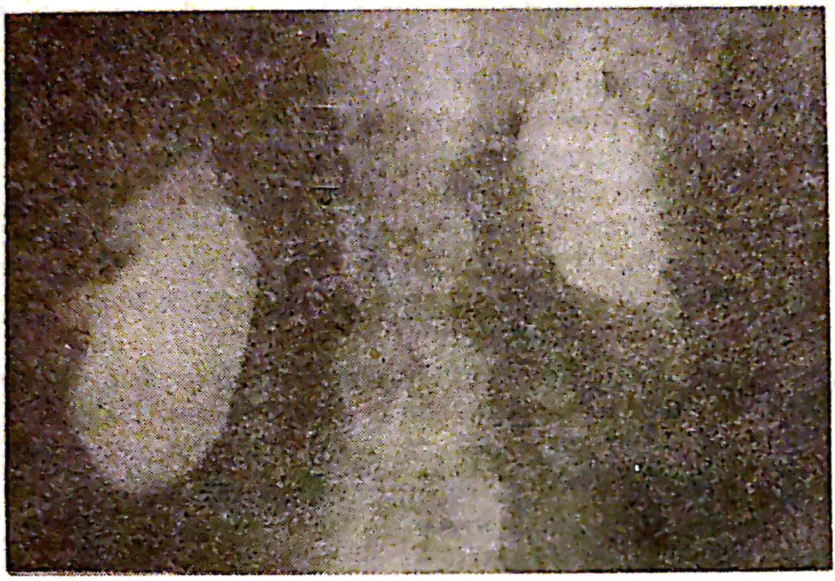


Fig. 4.4. Hidronefroză congenitală bilaterală prin stenoză de colet.

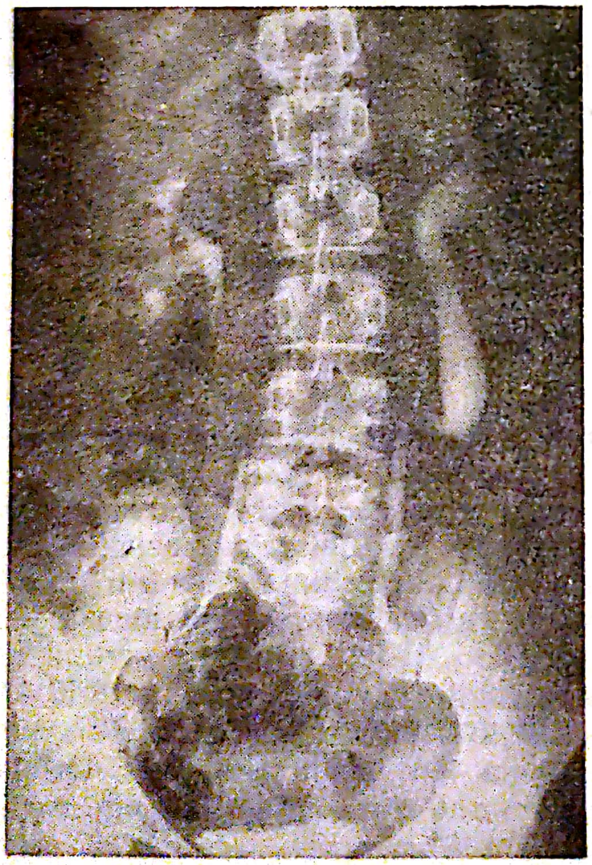


Fig. 4.5. Stenoză congenitală ureterală (la L4) cu stază şi dilataţie în amonte. Verificare operatorie.

localiceale, de regulă dilatate. Calculii mulaj (Ausgusstein) sînt mari, *coraliformi* (sau dendritici).

Dilatația bazinetală este congenitală sau dobîndită. Prima (megabazinet) este datorită unei stenoze de colet sau unui vas aberant (vas polar). În acest din urmă caz, ureterul inițial face o dublă cudură și are forma de „coadă de porc".

Hidronefroza congenitală prin stenoză de colet, numită și „sindrom de colet", poate fi unilaterală sau bilaterală (fig. 4.4). Uneori dilatația este mare cu subțierea la extrem a parenchimului. Tot rinichiul este transformat într-un sac hidronefrotic („Sackniere").

În stenozele de colet, ureterul este fin și contrastează cu cavitățile renale dilatate. Hidronefroza congenitală poate fi cauzată de o stenoză la distanță de colet, pe ureterul lombar (fig. 4.5).

Dilatația bazinetală dobîndită este datorită unui calcul pielic sau unui obstacol în aval (vas polar, stenoză, calcul ureteral). În fine, dilatația mai poate fi provocată de un reflux vezico-ureteral.

Stenozele bazinetale sînt produse de o peripielită, de regulă de natură tuberculoasă, și au aspectul unor incizuri mai mult sau mai puțin adînci. Stenozele strînse provoacă o dilatație a tuturor calicelor.

Deformarea bazinetului. În afara modificărilor produse de stenoze, bazinetul mai poate fi deformat prin compresiune din afară, în caz de fibrolipomatoză, tumoare renală centrală, antrax, chist peripielic.

Orizontalizarea bazinetului se întîlnește în tumorile renale, în rinichiul polichistic și în tumorile suprarenale, care în dezvoltarea lor împing rinichiul în jos și îl basculează.

Lacunele bazinetale sînt de aceeași natură (calcul, tumoare, cheag) și au aceleași semne distinctive ca și lacunele caliceale.

Mai menționăm micile lacune rotunde cu aspect de vezicule care se observă în pielita chistică.

Semnele vasculare

Stenoza arterei renale și a ramurilor sale poate fi unică sau multiplă și este datorită unei plăci aterosclerotice, unei fibroze murale, unei hiperplazii fibromusculare, unei arterite segmentare. Artera renală mai poate fi obstruată parțial sau total printr-o tromboză idiopatică (fără leziuni ale pereților arteriali).

Anevrismele arterei renale pot fi congenitale sau dobîndite. Pe radiografia directă se pot vedea calcificări în peretele anevrismului (în aproximativ 25% din cazuri).

Aortografia precizează forma și dimensiunile anevrismului și raporturile sale cu bazinetul și calicele; completată eventual cu o arteriografie renală selectivă, ea poate pune în evidență *anomaliile de vascularizare* ale rinichiului, care pot avea un interes chirurgical (de exemplu rezecția unui vas aberant).

Arteriografia renală selectivă mai este necesară pentru a preciza *anatomia arterială* a rinichiului în vederea unei rezecții parțiale.

Tromboza venei renale poate fi pusă în evidență de cavografie, flebografie renală selectivă sau prin flebospermatografie și apare pe flebogramă sub aspectul unei amputații.

În ocluziile progresive cu dezvoltarea unei circulații colaterale, urografia poate fi normală. În ocluziile acute, rinichiul este mărit, iar secreția este slabă sau absentă.

În pielografie, substanța de contrast poate pătrunde în parenchimul renal necrozat.

Cavografia arată deplasarea dată de o tumoare renală sau pararenală dreaptă, pune în evidență invadarea tumorală a venei cave, care se trădează printr-o *lacună marginală* sau relevează o tromboză caracterizată prin obstrucția cavei și formarea unei intense *circulații colaterale* pe calea venelor rahidiene.

Semnele ureterale

Deviațiile. În mod normal, ureterul are un traiect ușor sinuos, descriind o curbă largă cu concavitatea externă în segmentul lombar și o altă curbură mai strînsă, cu concavitatea internă în segmentul pelvian. Ureterul lombar atinge sau depășește medial vîrful apofizelor transverse. Segmentul iliac traversează aripa sacrată, iar segmentul pelvin descrie un arc concentric cu linia nenumită, de care este separat printr-o distanță de 3—4 cm.

Deviațiile ureterului au cauze multiple. Ureterul superior prezintă o deviație laterală în malrotațiile rinichiului și în pielectazii. Deviația medială se întîlnește în procesele expansive ale polului inferior al rinichiului și în rinichiul polichistic voluminos.

Treimea mijlocie a ureterului prezintă o deviere medială destul de abruptă în dreptul vertebrei L_3 în *ureterul retrocav*. În *fibroza retroperitoneală*, ureterele sînt deviate medial, descriind un arc lung, o accentuare a arcului descris de ureterul lombar normal.

Devierile laterale sînt relativ frecvente și cauza lor principală o constituie *adenopatiile* metastatice sau primitive. *Tumorile retroperitoneale* provoacă de asemenea devieri mediale ale ureterului lombar. Ureterul pelvin suferă deplasări în numeroase afecțiuni inflamatorii și tumorale din micul bazin. Devierile mediale ale ureterului pelvin cu pierderea convexității normale se întîlnesc în adenopatiile voluminoase, în anevrismul arterei iliace, în abcesele situate în aria retroperitoneală laterală.

Deformarea ureterelor în „cîrlig de undiță", cu accentuarea convexității în partea distală, se întîlnește frecvent în adenoamele voluminoase ale prostatei și este provocată de ridicarea trigonului.

În ectopia încrucișată ureterul traversează linia mediană către partea opusă și numai segmentul pelvin își păstrează traiectul normal.

Dilatațiile ureterale sînt congenitale sau dobîndite. Marile dilatații (megaureterele) primare se datoresc diminuării sau absenței celulelor ganglionare parasimpatice în adventicea vezicală, la intrarea ureterelor. Megaureterul mai poate fi secundar unei obstrucții a ureterului lombar sau a ureterului terminal prin stricturi congenitale, prin valve, vase aberante sau bride, care pot fi puse în evidență urografic.

Dilatațiile dobîndite pot fi datorite unui obstacol (calcul, tumoare ureterală, stenoză) sau unei compresiuni din afară. Obstrucția completă a ureterului este un indiciu de malignitate a unei tumori intra- sau retroperitoneale.

Cancerele uterine avansate pot provoca obstrucția ureterală ca și scleroza produsă după iradierea unei tumori pelvine.

Un număr important de dilatații ale căilor superioare este provocat de *obstrucțiile vezicale și subvezicale.* Aceste dilatații sînt de obicei bilaterale, iar frecvența și gravitatea lor impun explorarea urografică la toți bolnavii cu *obstrucții subvezicale.*

Sînt de semnalat unele dilatații cu caracter particular. Astfel, Braasch a descris dilatația ureterului dedesubtul unui calcul. Este de asemenea semnificativă dilatația ureterală în „cupă“ sau „gobelet“, situată dedesubtul unei tumori ureterale (semnul lui Bergman).

Dilatația chistică a ureterului terminal dă o imagine caracteristică „în cap de șarpe“, poate fi mică, abia perceptibilă sau, dimpotrivă, voluminoasă, ocupînd uneori o mare parte din vezică.

Alungirea ureterului este un aspect comun al dilatațiilor ureterale.

Cudurile. O arteră polară inferioară (vas aberant) poate agăța ureterul, dînd naștere unui sifon subbazinetal. O altă cudură de origine vasculară, mai discretă, se poate vedea la traversarea vaselor iliace. Ptoza renală produce o cudură angulară în treimea superioară a ureterului. Ureterul hipoton cu calibrul mărit este alungit și descrie numeroase cuduri cu aspect de serpentină.

Scurtarea ureterului indică o retracție fibroasă și este apanajul tuberculozei. Ureterul apare întins „ca o coardă“ și este lipsit de curburile normale. Ureterul scurtat trage în sus cornul vezical corespunzător, care ia aspect de con (semnul lui Musiani).

În ectopiile joase, ureterul este scurt, dar nu este întins ca o coardă. Aspectul ureterului permite să se deosebească o ectopie joasă cu ureterul scurt de o ptoză renală cu ureterul lung și cudat.

Stenozele (stricturile) ureterului sînt congenitale sau dobîndite.

Stenozele dobîndite sînt produse de leziuni cicatriceale ale conductului, secundare unui proces inflamator tuberculos sau banal sau unei intervenții pe ureter. Stenoza poate fi scurtă, inelară, sau poate interesa conductul pe mai mulți centimetri, ori poate fi etajată, multiplă, dînd ureterului un aspect moniliform, cum se observă în ureterita tuberculoasă.

Fibroza retroperitoneală (boala Ormond) produce o stenoză întinsă cu contururi regulate, cu limite pierdute. Ea interesează ureterul lombar și iliopelvin. Ureterul lombar prins în procesul de periureterită suferă o deplasare către coloană și descrie un arc cu concavitatea în afară.

Stricturile congenitale sînt situate de obicei la joncțiunea pieloureterală sau ureterovezicală și sînt scurte, inelare, uneori avînd aspectul doar al unei fante, evidențiată de staza în amonte.

Ureterul cu contururi neregulate, dințate, indică o ureterită tuberculoasă.

Lacunele. Calculii transparenți sînt o problemă de diagnostic dificilă cînd sînt însoțiți de un mutism renal (în colică) și ușoară cînd secreția este prezentă. Dilatația deasupra calculului și lacuna cu contururi regulate sînt destul de caracteristice.

Tumorile dau lacune cu contururi neregulate. Ele pot obstrua complet ureterul, provocînd un mutism renal. În acest caz pielografia arată, dedesubtul tumorii, o dilatație în formă de cupă.

Lacunele mici, rotunde, multiple, cu aspect de mici vezicule, sînt caracteristice pentru pielo-ureterita chistică.

Diverticulii ureterali se întîlnesc extrem de rar și sînt unici sau multipli și provin probabil din muguri ureterali accesorii.

Calculii radioopaci, ovalari sau rotunzi, sînt evidenți cînd sînt situați pe traiectul ureterului lombar sau al ureterului pelvin. Un calcul proiectat pe sacru poate fi inaparent pe radiografia directă. Dilatația ureterului deasupra calculului este un semn de valoare, care permite să se deosebească un calcul de o opacitate calcară extraureterală.

Semnele vezicale

Rezervorul vezical poate prezenta modificări patologice de dimensiuni, formă, contururi și conținut.

Opacitățile calcare unice sau multiple, produse de calculi radioopaci, sînt ușor de diagnosticat pe radiografia directă.

Prezența aerului în peretele vezicii, sub aspectul unor mici clarități, sau în cavitatea vezicală, sub aspectul unei pneumocistografii, impune diagnosticul de cistită pneumatogenă (emfizematoasă) și indică o infecție obstructivă și un diabet probabil.

Vezica rotunjită („vezica crispată“), dar de dimensiuni normale, este expresia unei cistite.

Vezica mare indică o hipotonie sau o atonie a rezervorului urinar secundară unui obstacol subvezical. Vezica atonă poate lua formă conică (vezica în „formă de brad“), cum se observă în *vezica neurogenă*. Vezica neurogenă mai poate lua forma de „ceasornic de nisip“.

Refluxul vezico-ureteral poate fi demonstrat prin cistografie, cistouretrografia micțională, cistografie întîrziată și scintigramă izotopică. Metoda de elecție este cistouretrografia micțională sub controlul roentgencinematografic sau al radiografiilor seriate. Refluxul poate fi uni- sau bilateral. Cînd refluxul este bilateral, el poate rămîne totuși asimetric. Poate apărea la simpla umplere a vezicii sau apare numai în timpul micțiunii (reflux activ).

LITIAZA RENALĂ

LITIAZA CALCICĂ

Radiografia reno-vezicală directă are rolul de a descoperi calculii care sînt radioopaci și de a-i localiza. Este important de a deosebi un calcul renal de o opacitate extrarenală (ganglioni calcificați, calculi biliari etc.).

Radiografia clasică de profil este inutilă pentru localizarea unui calcul mic, care va fi mascat de vertebre. De asemenea sînt calculi renali care se proiectează înaintea coloanei (de exemplu prin ptoză renală).

Urografia este importantă pentru a confirma existența calculilor și pentru a vedea răsunetul asupra căii de excreție, pentru a descoperi o cauză litogenă (hidronefroză congenitală, rinichi în potcoavă, o obstrucție în calea de excreție etc.).

Calculul renal este totdeauna inclus în arborele pielic și înglobat de substanța opacă; el poate dispărea pe urogramă, fiind înecat de substanța opacă.

Pentru a preciza dacă o opacitate calcară proiectată în aria renală este un calcul sau o opacitate extra-renală, se caută *semnul rapoartelor* (Temeliescu, 1974): o opacitate calcară, care își schimbă raporturile cu rinichiul de la un clișeu la altul, este extrarenală.

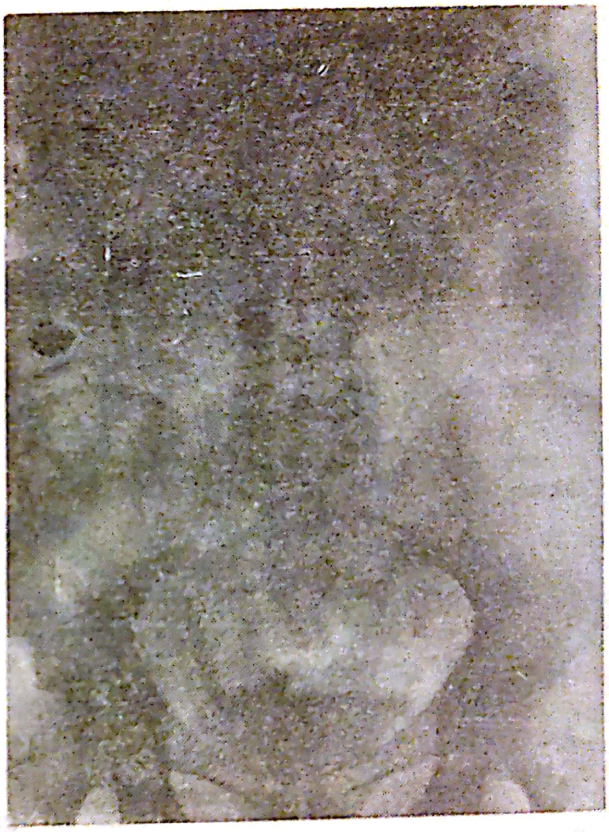


Fig. 4.6. Numeroși mici calculi renali (bazinetali și caliceali) drepți pe rinichi mare, mut urografic (pionefroză). Ureterul pelvin drept este burat de microcalculi.

Urografia dă informații și asupra stării funcționale a rinichiului.

Secreția poate fi normală, scăzută sau absentă (în caz de pionefroză calculoasă) (fig. 4.6).

Vom cerceta dimensiunile rinichilor, care sînt crescute în hidronefroză sau pionefroză.

Dacă calculii sînt obstructivi, vom găsi o hidronefroză mai mult sau mai puțin accentuată, cu bazinet și calice dilatate, „suflate“, cu papilele turtite sau excavate.

Pe urogramă se poate evalua grosimea parenchimului (indicele parenchimatos), care se atrofiază dacă urina din cavități este sub tensiune.

Uneori, deși calculul este mare, coraliform, secreția este bună și grosimea parenchimului normală.

Urografia permite totodată depistarea unor eventuale obstrucții în etajul renal, ureteral sau vezical, care prin stază și infecție ar favoriza formarea de calculi.

Urografia pune în evidență eventualele boli coexistente sau cu caracter litogen, ca rinichiul spongios, necroza papilară, chistul pielogen, rinichiul în potcoavă.

LITIAZA URICĂ

Pe radiografia directă acești calculi sînt invizibili (calculi radiotransparenți).

Pe *urografie* ei devin vizibili prin contrast cu substanța opacă.

Calculii bazinetali, de obicei unici, au diferite mărimi și se prezintă ca o claritate regulat conturată, înconjurată de un chenar de substanță opacă (Mantelsymptom) (fig. 4.7).

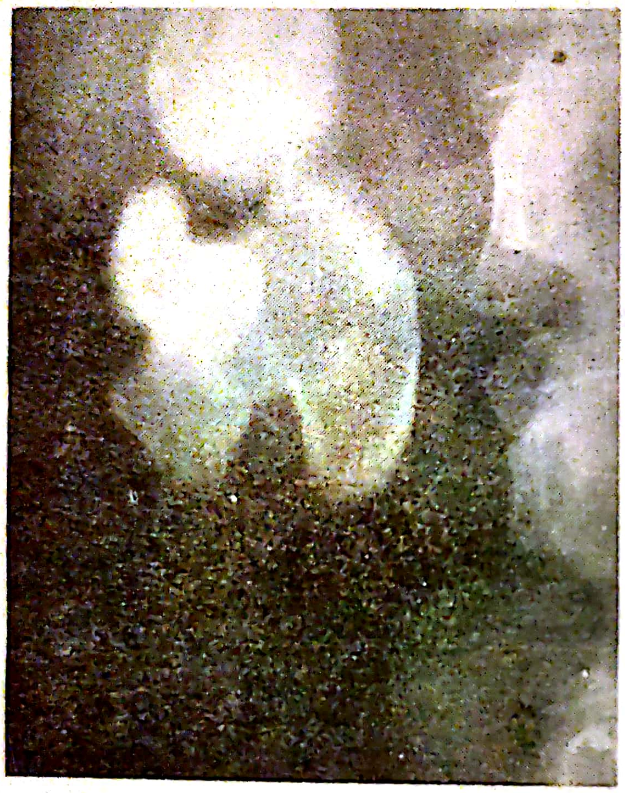


Fig. 4.7. Calcul mare transparent bazinetal drept ramificat în calicele inferior (lacună bazinetală cu contururi regulate, înconjurată de o mantie de substanță opacă). Hidronefroză cu calice suflate și rotunjite.

Calculii mici, bine vizibili pe urograma de la 5 minute, pot fi mascați, acoperiți pe urograma de la 20 de minute de stratul mai gros de substanță de contrast.

Calculii mari iau forma bazinetului, forma triunghiulară cu unghiuri rotunjite. Uneori ei se ramifică în ramurile bazinetale (calicele mari), luînd o formă coraliformă.

Calculii caliceali se prezintă ca mici clarități care nu trebuie confundate cu papilele.

Diagnosticul diferențial. Calculii transparenți pot fi confundați cu o *tumoare bazinetală,* un epiteliom papilar. Spre deosebire de calcul, o tumoare bazinetală are conturul neregulat. Mantia de substanță opacă se întrerupe la nivelul inserției tumorii.

Tumorile caliceale se însoțesc de o dilatație prin expansiune a calicelui, ceea ce nu se observă în caz de calculi.

Un *cheag de sînge* poate simula un calcul. Imaginea lacunară dispare sau se modifică la repetarea urografiei.

O *papilă ectopică* bazinetală, o anomalie extrem de rară, poate simula un calcul sau o tumoare. Urografiile de control vor preciza diagnosticul. Lacuna dată de o papilă ectopică este de mărimea unui bob de mazăre și rămîne neschimbată de la un examen la altul.

Un tratament eficient va arăta pe urografia de control făcută la 3—6 luni, micşorarea sau dispariţia calculilor.

Calculii de cistonă şi xantină sînt radiotransparenţi şi nu pot fi deosebiţi de calculii mici pe urografie.

COLICA RENALĂ

În plină colică, examenul de elecţie şi obligatoriu este *radiografia renovezicală directă*, care va arăta de regulă un calcul ureteral. Mai rar calculul este invizibil, un calcul de acid uric. Radiografia se poate repeta pentru a urmări migrarea calculului.

În micul bazin calculul poate fi greu de deosebit de *fleboliţi*, calcificări venoase banale, fără semnificaţie patologică. Spre deosebire de calculi, aceştia sînt totdeauna de formă rotundă, cu un centru mai clar. Ei au mărimea unui bob de piper pînă la un bob de mazăre. Sînt de regulă multipli, cu sediul de predilecţie în micul bazin.

În segmentul lombar, un calcul poate fi confundat cu o opacitate calcară extraureterală, mai ales o calcificare ganglionară. Aceasta este de regulă mai mare, uneori multiplă, mobilă de la o radiografie la alta, cu o structură neomogenă.

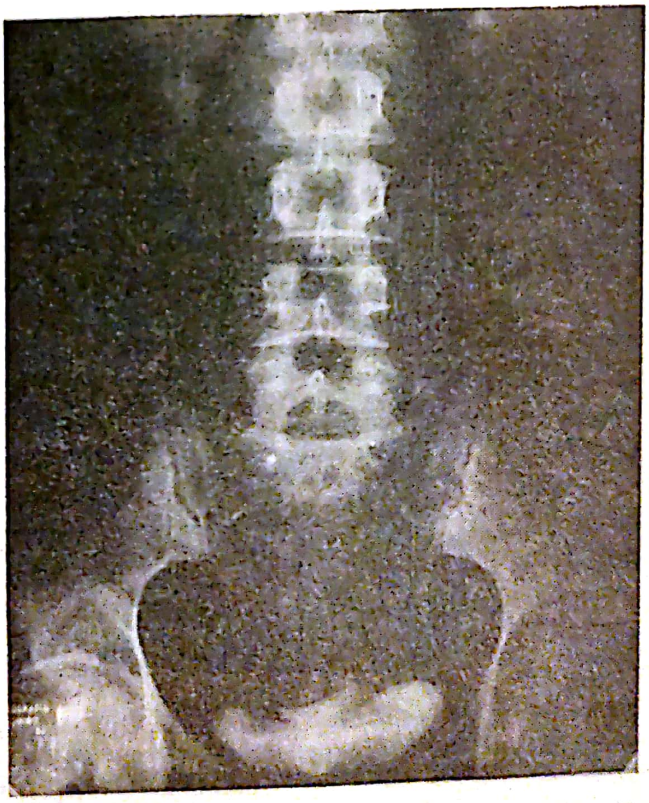


Fig. 4.8. Colică renală dreaptă. Mic calcul ureteral pelvin drept. Rinichiul drept este mut urografic. Nefrogramă (rinichi mare, alb).

În cazurile neconcludente, urografia i.v. făcută în zilele următoare precizează diagnosticul. De partea colicii se constată un rinichi mut, mare, alb (fig. 4.8).

Opacifierea rinichiului, *nefrografia*, este datorită acumulării de urină opacifiată în parenchim, şi anume în celulele tubilor colectori şi în lumenul lor. Staza urinară secundară obstrucției prin calcul dă naștere unei ridicări a presiunii intrapielice, care este la rinichiul normal de 10 cm de apă. Această presiune poate atinge nivelul presiunii de filtrație (80—100 cm). Filtrația glomerulară este întreruptă, dar secreția tubulară persistă și ea se exprimă prin *nefrografie*. Expresia de rinichi mut, nefuncțional, este abuzivă și trebuie rezervată cazurilor în care nu se obține nici o imagine urografică a rinichiului bolnav, cum este cazul în pionefrozele bacilare sau banale, în trombozele vasculare (vasele mari), în atrofiile mari parenchimatoase, în obstrucțiile cronice severe.

Adeseori pe clișeele tardive se observă opacifierea căii de excreție, coloana opacă oprindu-se la nivelul calculului ca un deget indicator.

În abdomenul acut, *urografia de urgență* permite diagnosticul diferențial între o colică renală și o apendicită.

Evoluția semnelor radiologice. Cedarea spontană sau medicamentoasă a colicii nu este urmată de o regresiune rapidă a semnelor radiologice. Anomaliile urografice persistă în 50% din cazuri de la 24 pînă la 48 de ore după încetarea colicii.

Ca regulă generală, în timpul colicii se face o radiografie directă, iar după încetarea acesteia, indiferent dacă se descoperă sau nu un calcul, o urografie. Aceasta este indicată și în cazul în care colica este persistentă sau se repetă.

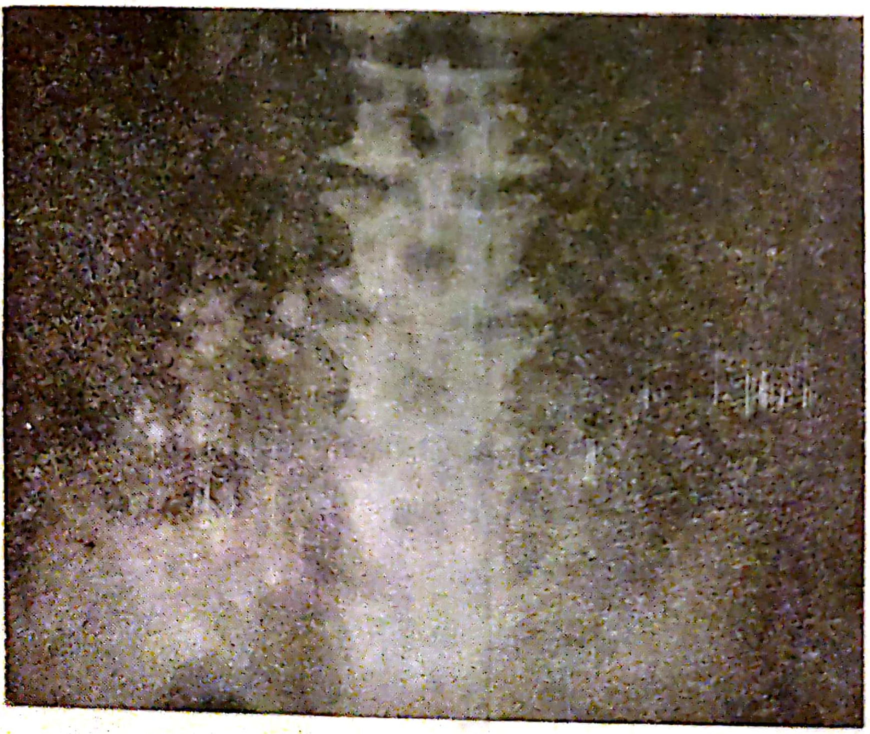


Fig. 4.9. Nefrocalcinoză. Opacități calcare foarte fine diseminate în aria renală dreaptă și calicificări de diferite mărimi împrăștiate neregulat, ca un roi de albine (*essaimage*) la rinichiul stîng.

În cazul în care calculul nu are tendința la coborîre, dar dilatația căii superioare este importantă, bolnavul va fi trimis la chirurgul urolog.

NEFROCALCINOZA

Radiografia directă arată mărimea, numărul și distribuția depunerilor calcare. Hamburger și colab. au descris:

— aspect de „roi de albine“ („essaimage) granular și nodular (fig. 4.9);

— depuneri masive, neregulate, veritabili bulgări calcari;

— calcificare globală a umbrei renale;

— forme particulare, forme localizate, calcificări de aspect filiform, urmărind traiectul tubilor lui Bellini.

Urografia permite localizarea depunerilor calcare sugerate de radiografia simplă. Ele vor fi medulopapilare sau corticale.

Urografia arată valoarea funcțională a rinichilor. Adeseori este o lipsă de paralelism între importanța radiologică a nefrocalcinozei și gradul de deficit funcțional, ca de exemplu în cazuri cu insuficiență renală, depozite calcare discrete, sau calcificări importante cu funcția renală normală, ca în ectazia canaliculară.

INSUFICIENȚA RENALĂ

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

Radiografia renovezicală directă este indicată pentru a aprecia dimensiunile și forma rinichilor și pentru a depista eventuali calculi obstructivi, spre a deosebi deci o anurie prerenală sau renală de o anurie postrenală obstructivă.

Bolnavii cu insuficiență renală acută au o stare generală foarte alterată, care face examenul radiografic foarte dificil; bolnavii sînt necooperanți, greu de transportat. Radiografiile la pat sînt de regulă de calitate slabă.

Posibilitatea ca bolnavul să aibă un singur rinichi trebuie totdeauna căutată.

Estimarea dimensiunilor rinichilor este importantă pentru evaluarea generală a afecțiunii și pentru prognostic.

a) *Mărirea rinichilor* se întîlnește în glomerulonefrita acută și subacută, în necroza mare corticală bilaterală și în stadiile precoce ale altor afecțiuni în care rinichii pot fi măriți. Mărirea poate fi considerabilă. Ambii rinichi sînt măriți în același grad, exceptînd pielonefrita. Mărirea poate fi unilaterală sau chiar parțială.

b) *Micșorarea rinichilor* se întîlnește în glomerulonefrita și pielonefrita cronică, în stadiile tardive ale nefritei interstițiale, în necroza mare corticală. În pielonefrita cronică micșorarea este de regulă inegală la cei doi rinichi. Atrofia unilaterală pledează pentru pielonefrită. O problemă de diagnostic poate fi a deosebi un rinichi atrofic de un rinichi hipoplazic congenital, ceea ce nu este totdeauna ușor.

Radiografia pulmonară este indicată pentru depistarea unui eventual „plămîn uremic“ (edem pulmonar).

INSUFICIENŢA RENALĂ CRONICĂ

Radiografia directă renovezicală arată dimensiunile şi forma rinichilor, eventuali calculi sau calcificări parenchimatoase.

Urografia convenţională (clasică) este contraindicată în azotemiile de peste 100 mg%, deoarece secreţia substanţei de contrast este absentă.

Urografia prin perfuzie dă însă bune rezultate în azotemiile moderate, în care oferă date funcţionale şi anatomice utile asupra rinichilor şi asupra căilor de excreţie şi poate preciza caracterul obstructiv (ureteral, vezical sau subvezical) al unei insuficienţe renale.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ DE ORIGINE RENOVASCULARĂ

În cazul în care se presupune o hipertensiune renovasculară se recomandă următoarele examene:

— radiografia renovezicală;
— urografia minutată;
— urografia cu spălare furosemidică;
— arteriografia.

Pe *radiografia directă* vom aprecia dimensiunile rinichilor.

Volumul rinichilor este redus cu 1—1,5 cm (Poutasse şi Dustan) iar grosimea parenchimului se reduce cu peste 1 cm (Hodson).

La *urografia minutată* secreţia este întîrziată la rinichiul afectat.

Pe *morfogramă* (clişeul de la 20 minute) opacifierea cavităţilor renale este mai intensă („imagine prea frumoasă").

Calicele sînt fine. Se văd mici ancoşe, mai mult sau mai puţin numeroase, pe conturul bazinetului şi partea superioară a ureterului şi care traduc circulaţia colaterală de supleanţă provocată de obliterarea trunchiurilor principale.

Urografia cu spălare furosemidică arată o spălare întîrziată în caz de stenoză arterială.

Probele urografice sînt o bună metodă de triere a cazurilor. Dacă testul urografic este pozitiv, bolnavul va fi trimis la arteriografie, care este examenul de elecţie pentru precizarea leziunilor: stenoză de arteră renală, anevrism arterial, fistulă arteriovenoasă, infarct, tromboză a arterei renale.

Dacă testul urografic este negativ, examenul arteriografic nu mai este necesar, o hipertensiune renovasculară fiind exclusă.

În *tromboza arterei renale* rinichiul afectat este mut urografic, de dimensiuni reduse. Pielografia ascendentă a arătat un aspect normal al căii de excreţie.

În *tromboza venoasă* rinichiul este mărit, dar mut urografic, cu aspect pielografic normal al cavităţilor.

INFECŢIILE URINARE CU GERMENI BANALI

PIELONEFRITELE

Radiografia directă arată rinichii micşoraţi şi cu contur neregulat. Contururile renale pot fi şterse, din cauza procesului de perinefrită. Siluetele renale sînt distincte pe urografie.

Urografia este examenul de bază.

Funcția secretorie poate fi normală cînd teritoriile indemne sînt destul de mari. În rinichii foarte atrofiați secreția poate fi redusă sau chiar absentă.

Reducerea grosimii parenchimului. Micșorarea distanței dintre un calice și suprafața rinichiului este semnul cardinal (Hodson) (fig. 4.10). Acest semn rezultă din retracția fibroasă a corticalei și are o valoare cu atît mai mare cu cît este segmentar, uni- sau plurifocal. Unul sau mai multe calice se deplasează periferic ieșind net din linia interpapilară a lui Hodson. Zonele de parechim hipertrofic sînt lipsite de calice.

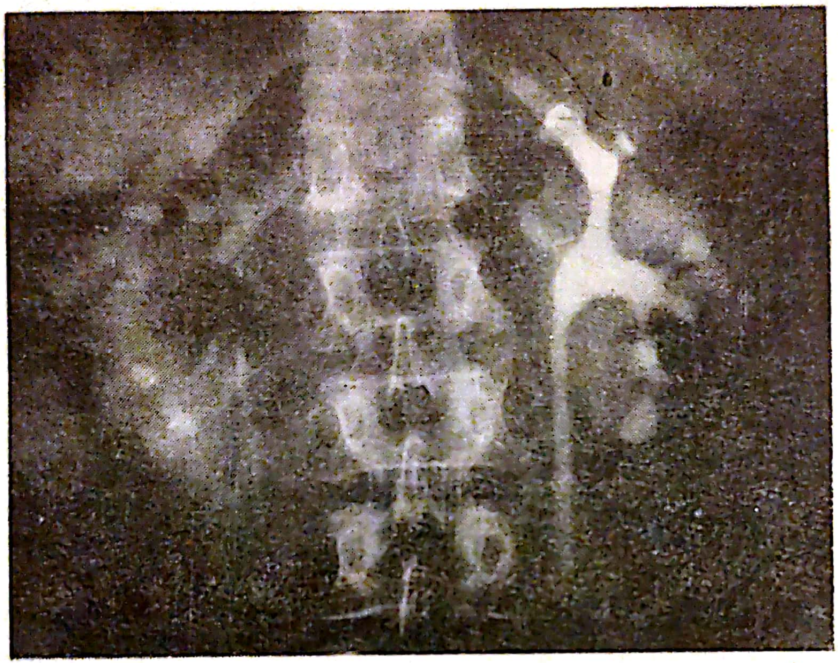


Fig. 4.10. Pielonefrită cronică bilaterală. Rinichi micșorați, cu contur neregulat. *Clubbing* al mai multor calice. Calicele polar inferior stîng este deplasat subcapsular. Cavitățile renale drepte sînt contractate, prinse în sistolă.

Bazinetul nu este dilatat. Ramurile sale (calicele principale) apar alungite și recurbate din cauza fibrolipomatozei din sinus.

Calicele sînt deformate. Imaginea clasică este calicele în formă de „măciucă". Fornicele este rotunjit, iar tija caliceală subțire, uneori alungită.

Diagnostic diferențial. În pielonefrita cronică nu se constată dilatația bazinetului și a ramurilor lui ca în *hidronefroză,* unde calicele sînt de asemenea rotunjite, dar prin hiperpresiune. Lipsa stenozelor și conturrurile nete ale fornicelor deosebesc pielonefrita cronică de *tuberculoza renală.*

PIONEFRITA

În pionefrită, supurație a parenchimului renal cu formare de abcese mici, sau a unui abces mare unic, ori a antraxului (furunculul) renal, urografia oferă imagini asemănătoare cu cele date de un proces expansiv (chist, tumoare): calice dezorientate, deplasate, cu defecte de umplere, sau cu amputații, comprimare, aspect de „ghiară de crab“. Diagnosticul corect se bazează pe semnele clinice și de laborator (febră, leucocitoză, urini clare, antecedente stafilococice).

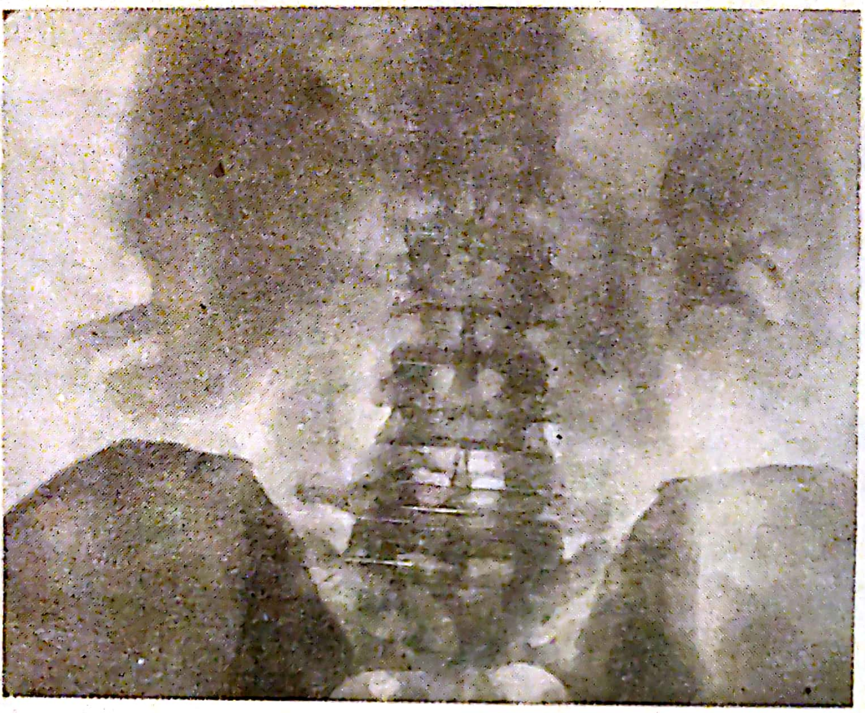


Fig. 4.11. Pionefrită. Furuncul renal sting. Calicele superioare și mijlocii sînt împinse, ușor dezorientate. Calicele principal superior este arcuit. Febră, leucocitoză, urini clare, stafilococie în antecedente. Confirmare operatorie.

ABCESUL ȘI FLEGMONUL PERINEFRETIC

a) *Radiografia renovezicală* arată: dispariția conturului renal și ștergerea marginei psoasului; scolioză lombară cu concavitatea către partea bolnavă; ridicarea hemidiafragmului.

La *radioscopie* se constată o diminuare sau absență a mișcărilor respiratorii ale hemidiafragmului de partea bolnavă, uneori un revărsat pleural sau o atelectazie lamelară la baza plămînului, o hiperdensitate difuză a hipocondrului și flancului sau, în caz de abces o umbră circumscrisă pseudo-tumorală.

b) *Urografia* permite constatarea unei deplasări în bloc a rinichiului și imobilitatea acestuia; fixarea sa este evidentă pe urograme făcute în două momente respiratorii (inspir și expir). Funcția renală poate fi redusă pînă la mutism.

NECROZA PAPILARĂ

Radiografia directă. Papilele necrozate se pot încrusta cu săruri calcare și să se transforme în calculi de formă triunghiulară sau poliedrică cu un *nucleu central transparent și un inel periferic opac.*

Pe *urografie* găsim o secreție slabă sau normală.

Rinichiul cu necroză papilară este un rinichi cu modificări pielonefritice, micșorat, neregulat conturat cu deformare în măciucă *(clubbing)* a calicelor.

Necroza papilară propriu-zisă trece prin mai multe stadii cu imagini proprii:

a) Început de sechestrare. Fornicele este neregulat și ușor dilatat. Cîteodată se observă o *imagine în pensă* a fornicelui produsă de pătrunderea substanței opace în zona de necroză.

b) Izolarea fragmentului papilar sechestrat cu aspectul caracteristic de inel *(ring shadow)*, constituit dintr-o zonă clară, rotunjită sau triunghiulară înconjurată complet de o fină mantie opacă.

c) Eliminarea sau resorbția sechestrului. Calicele se adîncește și se rotunjește dînd o imagine în *măciucă* foarte asemănătoare cu calicele de pielonefrită cronică. Coexistența de imagini inelare în alte sectoare permite a stabili diagnosticul corect.

Necroza medulară se prezintă ca o cavitate mică adițională la fornicele caliceale. Multiplicitatea imaginilor este specifică.

NEFROPATIILE TUBULARE ȘI GLOMERULARE

Deși examenul radiologic nu are valoarea diagnostică a examenului clinic și biologic, totuși oferă semne de valoare pentru precizarea evoluției și pentru prognostic.

Examenul de bază este *radiografia reno-vezicală directă,* care arată dimensiunile rinichilor.

În faza acută a afecțiunilor parenchimatoase generalizate, rinichii sînt sau de dimensiuni normale, sau mai frecvent măriți în mod egal și cu contururi regulate.

După depășirea fazelor de anurie și de oligoanurie și trecerea în faza diuretică, adică cu un volum urinar în 24 de ore de peste 400 ml, radiografiile directe făcute la intervale apropiate, arată dacă volumul rinichilor e încă mărit, a revenit la normal sau s-a micșorat. Micșorarea rinichilor este un semn evolutiv și prognostic defavorabil.

Urografia făcută în faza cu diureză suficientă informează asupra căilor de excreție și poate depista eventual semnele caracteristice ale unei pielonefrite cronice preexistente.

În azotemiile de peste 100 mg⁰/₀ se recurge la urografia prin perfuzie.

Trebuie notat că o *necroză corticală difuză* poate fi stadiul final al nefritei tubulare grave și că în cazurile favorabile se poate evidenția linia calcară caracteristică (fin lizereu opac, ca o linie de creion ce însoțește conturul renal).

TUBERCULOZA URINARĂ

Semiologie radiologică. În cele ce urmează vom expune întîi semnele radiologice ale tuberculozei urinare vizibile pe radiografia directă. Vom discuta apoi modificările funcționale și morfologice vizibile pe urografie.

Radiografia directă. Pe clișeul direct se pot constata modificări necaracteristice de formă și volum ale rinichilor.

Calcificări situate în zonele de necroză sînt prezente în mai mult de jumătate din cazurile de tuberculoză renală evoluată sau chiar cu leziuni foarte mici (Olson).

Calcificările întinse, parțiale sau globale, ale rinichiului corespund zonelor de cazeificare cu aspect de mastic.

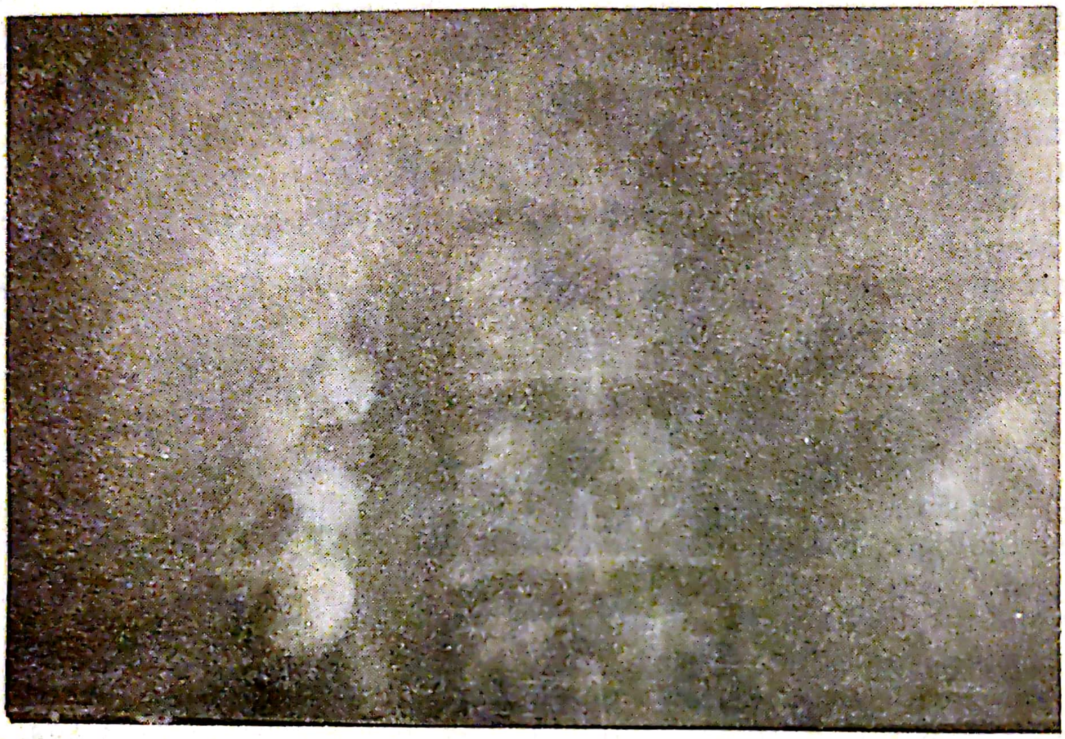


Fig. 4.12. Rinichi mastic total. Rinichi mut, intens și neomogen opacifiat.

Cînd calcificarea este localizată și foarte intensă poate simula un calcul mare, dar situația sa este mai periferică, subcapsulară.

Cînd masticul este total (fig. 4.12), calcificările evidențiază în mod plastic silueta renală și dau un aspect caracteristic, univoc, care permite diagnosticul de tuberculoză renală prin cea mai simplă explorare: radiografia directă.

Pe radiografia directă se mai pot observa ganglioni mezenterici calcificați.

Radiografia directă poate pune uneori în evidență un morb Pott, o sacrocoxalgie sau o coxalgie, coexistente cu afectarea renală.

Urografia este indicată:

— în cazurile suspectate de tuberculoză;

— în cazurile confirmate bacteriologic, pentru precizarea leziunilor;

— în urmărirea evoluției sub tratament.

Semnele renale

Semnele renale se împart în semne funcționale și semne anatomice.

Semne funcționale. Urografia pune în evidență deficitul de excreție glomerulară și tubulară a substanței de contrast, tulburările de transport a urinei în căile de excreție: calice, bazinete și uretere.

Tulburările de excreție renală. Funcția renală se evaluează după momentul apariției substanței opace în arborele pielic și după intensitatea opacifierii calicelor și bazinetului.

Rinichiul tuberculos poate prezenta unul din următoarele trei aspecte funcționale:

1. secreția este prezentă și opacifierea intensă;
2. secreția este prezentă dar întîrziată și opacifierea slabă;
3. secreția este absentă.

Deficitul funcțional poate fi uni- sau bilateral.

Lipsa de secreție unilaterală, „rinichiul mut urografic“, se întîlnește în tuberculoza renală, dar nu este caracteristică. În tuberculoză, mutismul renal indică leziuni distructive foarte avansate, adică o pionefroză (fig. 4.13), sau poate fi expresia unei atrofii prin centrifugare a parenchimului, ca o consecință a unei stenoze ureterale cu hidronefroză secundară.

Rinichiul mut se mai poate întîlni însă și în pionefrozele banale, în hidronefrozele avansate, în colica renală.

Trebuie să subliniem că lipsa de imagine urografică mai poate fi dată pur și simplu de lipsa rinichiului, lipsă congenitală sau prin nefrectomie.

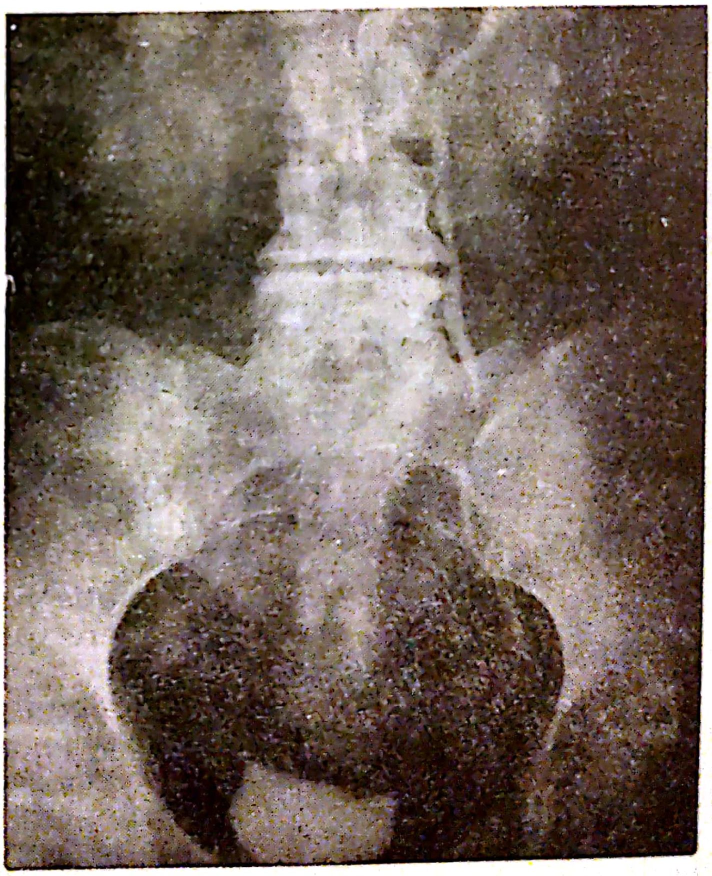


Fig. 4.13. Pionefroză bacilară dreaptă. Rinichi mut. Cornul drept al vezicii este tras în sus prin uretrită retractilă tbc (semnul Musiani).

Ectopia renală, mai ales ectopia pelvină, poate face ca rinichiul să treacă neobservat la un examen mai superficial și să conducă la diagnosticul eronat de rinichi mut.

Tulburările de transport. Hipotonia se exprimă urografic prin dilatație.

Dilatația caliceală, „caliectazia", de natură toxică este considerată ca un semn precoce al tuberculozei (Braasch, 1951; Fey și colab., 1951; Hickel, 1953; Couvelaire, 1954 ș.a.). Ea poate apărea pe urogramă mai înainte ca leziunile anatomice să fie decelabile. Caliectazia semnificativă este izolată, interesînd un calice secundar sau un grup de calice secundare. Calicele dilatat ia aspectul de „petală de floare" sau de „amforă".

Hipotonia și distensia mecanică recunosc drept cauză o stenoză. Stenoza poate avea sediul pe un calice secundar, pe un calice principal, pe bazinet, pe joncțiunea pieloureterală, pe ureterul lombar sau pe ureterul terminal. La nivelul arborelui pielic stenozele pot fi multiple, interesînd mai multe calice, eventual asociate cu o stenoză de bazinet. La acestea se poate adăuga și o stenoză a ureterului inferior.

În alterarea funcției de transport, leziunile aparatului inferior și ale vezicii în special, pot avea un rol determinant după cum vom vedea mai departe.

Semnele anatomice. Vom discuta în ordine semnele renale, pielo-caliceale, ureterale și vezicale decelabile urografic.

Semnele renale parenchimatoase. Modificările de formă și volum ale rinichilor nu au nimic caracteristic pentru tuberculoza renală. Spre deosebire de acestea, modificările pielo-caliceale sînt în majoritatea cazurilor concludente.

Semnele pielo-caliceale. Propagarea leziunilor tuberculoase pe cale canaliculară de la parenchim — sediul inițial — la căile de excreție, dă naștere la forma excretorie a tuberculozei urinare. Evoluția acestei forme a bolii se caracterizează prin ulcerarea papilei ca leziune inițială. De la papilă, leziunile se propagă bidirecțional: către parenchim și către căile de excreție distale. Extensia retrogradă duce la formarea de caverne în parenchim, cu stadiul cel mai dezvoltat pionefroza. Extensia anterogradă duce la ulcerarea calicelor, bazinetelor, ureterelor și a vezicii. Dar, deoarece în majoritatea cazurilor procesul distructiv este însoțit de un proces de fibroză și retracție, căile de excreție vor suferi deformări, stenoze și îngroșări ale pereților printr-un proces de sclero-lipomatoză. Procesul de retracție și stenoză atrage după sine obstacole în calea fluxului urinar, care se caracterizează prin hiperpresiune și dilatații ale segmentelor în amonte și care se pot duce la hidronefroză cu centrifugarea și atrofia parenchimului renal.

— *Tuberculoza incipientă. Ulcerația papilară,* leziunea minimă decelabilă urografic, este situată pe oricare parte a papilei, dar mai frecvent periferic, la inserția calicelui pe papilă.

Mica ulcerație papilară „inițială" este un semn precoce de mare valoare și trebuie căutat cu atenție pe urogramă, folosind eventual lectura cu o lupă. Ea apare ca o *nișă* în comunicare cu un calice. Nișa are adîncimi variabile și contururi estompate, neregulate, un aspect care ne permite a o diferenția de un calice accesoriu sau de o procidență a sinusului papilo-caliceal prin inserția oblică a papilei, care are contururi nete, bine definite, este suplă, se evacuează în sistolă.

Ulcerația, avînd pereți rigizi, nu se golește în momentele de sistolă caliceală ci, dimpotrivă, apare mai evidentă.

— *Tuberculoza evoluată.* În formele evoluate de tuberculoză urinară leziunile ulcerative (ulcerații, caverne) se asociază cu leziuni cicatriceale fibroase: stenoze de calice, de bazinet, retracție segmentară, stenoze ureterale, pericistită retractilă. Această evoluție bidirecțională către extensie și cicatrizare este caracteristică tuberculozei.

Pe urograme vom descoperi una din multiplele combinații ale celor două procese, dar cel mai adeseori vom întîlni o predominare a unui tip de leziuni, expresie a reacției organismului față de infecția tuberculoasă.

Formele în care predomină leziunile distructive ulcerocazeoase debutează cu ulcerația, se extind prin cavernă și sfîrșesc prin pionefroză.

— *Caverna* este o cavitate neregulată, estompată, în comunicare cu un calice — și reprezintă adîncirea — către parenchim — a ulcerației caliceale inițiale.

Atenția examinatorului nu trebuie concentrată numai asupra leziunilor renale, întrucît tuberculoza renală este o boală a întregului aparat urinar. Starea ureterelor și a vezicii au o mare importanță diagnostică și evolutivă.

— *Reducerea numărului calicelor* (excluderea calicelor) prin obstrucție este un semn des întîlnit în tuberculoza evoluată, un semn de valoare diagnostică, asupra căruia vom reveni mai departe.

Cavernele, prin extensie, pot duce la distrucția întregului parenchim. O parte din rinichi sau organul în întregime poate fi transformat într-o cavitate purulentă. Vom întîlni *pionefroze parțiale sau totale.*

Cînd procesul pionefrotic interesează rinichiul întreg, parenchimul este practic dispărut, funcția renală este suprimată. Rinichiul este ocupat de cavități cu contururi neregulate, de diferite forme și mărimi.

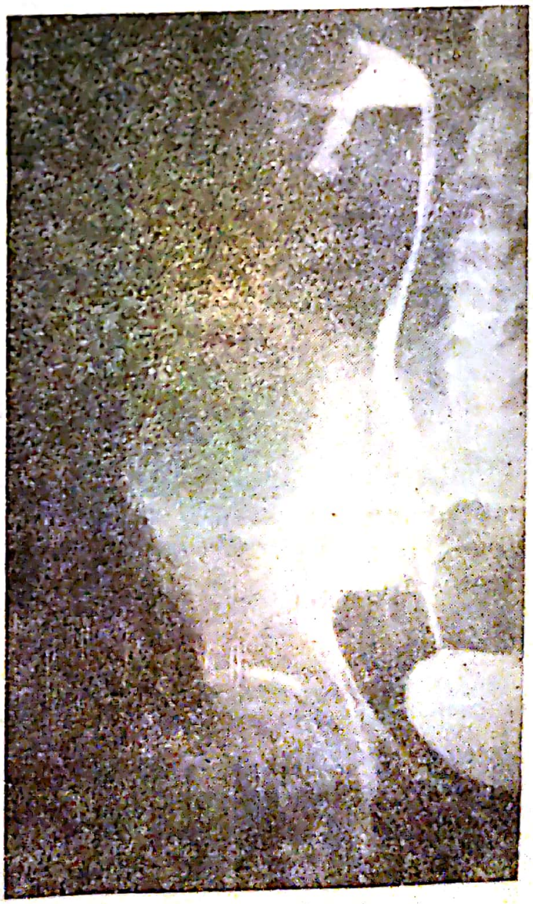


Fig. 4.14. Tuberculoză polară superioară dreaptă. Excludere a calicelor superioare deasupra unei stenoze.

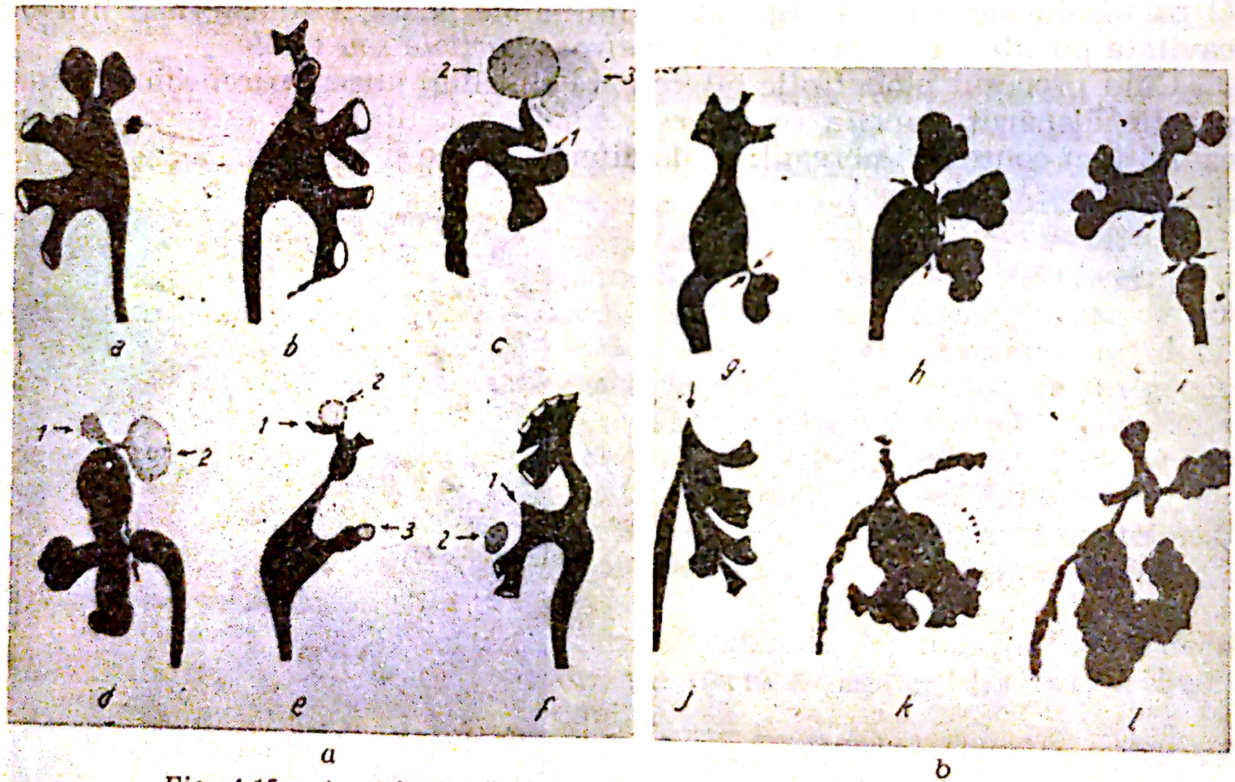
Stenozele. După Hickel (1953), semnul radiologic morfologic princeps al tuberculozei renale este stenoza, pe care o relevează net, în cele mai multe cazuri, urografia și pielografia, și care corespunde anatomic la fenomene de scleroză cu retracție și sclerolipomatoză.

Stenoza poate fi situată pe unul sau mai multe calice secundare, pe calicele principale, pe bazinet, pe ureter. Consecința stenozei este dilatația *în amonte* cînd stenoza este incompletă, dar împiedică fluxul normal al urinii provocînd o hipertensiune. Cînd stenoza este completă, cavitățile situate deasupra stenozei sînt „excluse“, nu se opacifiază nici în urografie, nici în pielografie.

Spina reziduală este imaginea obișnuit dată de stenoza completă a unui calice principal sau secundar și este o imagine caracteristică tuberculozei renale.

Aspecte caracteristice de stenoză cu dilatație *în amonte* sau excludere de calice cu formare de spină reziduală vom observa și în cazurile care se încadrează într-o formă aparte de tuberculoză: *tuberculoza polară superioară* (fig. 4.14).

Tuberculoza polară superioară debutează prin leziuni ulcerative. Imaginea clasică de *margaretă* se întîlnește frecvent cînd la procesul de dis-



a b

Fig. 4.15. *A* — Schema leziunilor aparatului înalt la urografie. *Leziuni incipiente (a și b); leziuni ulcerative avansate (c, d, e, f):* *a*) Dilatație în „petală de floare“ a calicelor superioare. *b*) Ulcerație sinuzală. *c*) Cavernă polară superioară și „spină“. *d*) Ulcerație (*1*), cavernă (2) la polul superior. Stenoză bazinetală (săgeată). *e*) Excludere a calicelor inferioare și bont piogen (3), cavernulă (2) și ulcerație sinuzală (*1*). *f*) cavernă (2), spină reziduală (*1*).

B — Stenoze (g, h, i). Leziuni grave (j, k, l): *g*) Stenoză infundibulară (săgeți) cu suflare a calicelor aferente. *h*) Stenoză la inserția tuturor calicelor principale (săgeți), cu dilatație a calicelor. *i*) Stenoze etajate ale bazinetului (săgeți). *j*) Stenoză a calicelui principal superior, cu excludere a calicelor secundare aferente și spină reziduală (săgeți) prin tuberculoză polară retractilă. *k*), *l*) Pionefroză cu aspect de hartă geografică.

trucție se asociază o stenoză incompletă de calice. Cînd stenoza este completă, imaginea radiologică ia un aspect cu totul particular și caracteristic: calicele superioare sînt excluse. Excluderea calicelor se face printr-o stenoză care este marcată de o „spină reziduală“. Calicele mijlocii și inferioare sînt trase către polul superior retractat și atîrnă „ca petalele unei flori ofilite“. Bazinetul este și el tras către polul superior și face un unghi ascuțit cu calicele. Deformarea bazinetelor și a calicelor se explică printr-un proces de peripielită retractilă.

În fine, leziunile pot fi amplificate de distensia cavităților adiacente netuberculoase. Este pionefroza „abuzivă“ (Couvelaire, 1957) în care, alături de caverne cu contururi zdrențuite, se văd mari cavități cu contururi nete, care sînt calice mult dilatate prin obstacol (stenoză), dînd o amploare ireală (abuzivă) leziunilor specifice. Leziunile aparatului excretor înalt sînt schematizate (fig. 4.15 A și 4.15 B).

Aspectele patologice ale ureterului

Modificările funcționale. În afara oricărei leziuni anatomice proprii, ureterul poate fi dilatat, alungit și sinuos.

În majoritatea cazurilor, dilatația este expresia unei hipotonii de adaptare, indică un ureter „de luptă“ (Couvelaire). Ureterul își amplifică forța de contracție prin alungire și hipertrofia musculaturii pentru a face față unui obstacol situat la capătul său inferior. Obstacolul poate fi o scleroză vezicală, cu strangularea segmentului intramural al ureterului, sau mai poate fi o veziculită, un abces osi- sau gangliofluent. Mai rar, segmentul intramural poate fi strangulat prin hipertrofia musculaturii vezicale („vezica de luptă“) ca o reacție față de un obstacol subvezical: scleroză de col, prostatită, stricturi uretrale.

Dilatația ureterului mai poate fi provocată de un reflux, prin orificiul ureteral în permanență deschis ca o consecință a leziunilor vezicale (ulcerație, scleroză, retracție) care împiedică închiderea orificiului.

Dilatația mecanică a ureterului, limitată inițial la segmentul inferior, cîștigă în înălțime și sfîrșește prin ureterohidronefroză.

Alungirea ureterului, care prezintă numeroase cuduri, indică supletea și deci lipsa de leziuni proprii ale conductului.

Staza, dilatația căii superioare, atrofia parenchimului renal prin centrifugare, infecția ascendentă și litiaza sînt complicațiile obișnuite și grave ale obstacolelor mecanice ureterale joase și ale refluxului vezico-ureteral. Un examen radiologic bine condus este capabil să pună în evidență toate modificările patologice, poate explica mecanismul patogenic al leziunilor și sugerează sancțiunea terapeutică cea mai adecvată.

Modificări anatomice. Leziunile anatomice ale ureterului sînt produse de propagarea descendentă a infecției tuberculoase, leziunea renală fiind totdeauna inițială.

Propagarea se face pe cale canaliculară, prin intermediul urinii bacilifere, sau pe cale limfatică.

Leziunilor anatomice le corespund aspecte radiologice destul de fidele. Edemul și infiltrația produc o îngustare a lumenului. Ulcerațiile dau un contur neregulat (dințat, crenelat, penat) al canalului. Scleroza și sclerolipomatoza transformă ureterul într-un tub rigid și scurtat.

Leziunile pot fi localizate, segmentare, sau dimpotrivă, pot avea un caracter difuz.

Ureterita localizată are sediul de elecție la joncțiunea pieloureterală și la segmentul pelvin.

Expresia radiologică a ureteritei localizate este stenoza, cu dilatație deasupra stenozei.

Stenoza ureterală poate fi scurtă, inelară, sau se poate întinde pe mai mulți centimetri. Segmentul stenozat poate fi filiform și rectiliniu sau sinuos.

Couvelaire descrie următoarele siluete ale ureteritei pelvine: sfoară, inel, serpentină, elipsă. După același autor serpentina indică o ureterită în evoluție.

Ureterita difuză se caracterizează prin scurtarea conductului care are un aspect rigid, și-a pierdut sinuozitățile normale și apare *întins ca o coardă.* Calibrul este inegal redus, iar *contururile sînt fin dințate,* expresie a ulcerațiilor mucoasei și a periureteritei, care strînge ureterul într-o teacă rigidă. Mai rar, ureterul are calibrul crescut, dar aspect rigid, „fijat".

Ureterita bacilară, localizată cu stenoză și dilatație în amonte, poate fi un indiciu pentru a *stabili partea bolnavă* în cazul unei tuberculoze diagnosticate bacteriologic sau cistoscopic, dar care nu prezintă semne renale revelatoare pe urografie.

Ureterita difuză este caracteristică pentru tuberculoză și are o valoare diagnostică deosebită, mai ales în cazurile în care aspectul leziunilor renale este neconcludent în ce privește etiologia.

Semnele vezicale

În stadiul de leziuni limitate la mucoasă aspectul radiologic al vezicii este necaracteristic. Vezica poate avea un aspect normal sau poate fi hipertonă, „crispată", adică rotunjită ca o minge. Ulcerațiile mucoasei nu sînt decelabile radiografic, iar hipertonia vezicală se poate întîlni și în cistitele banale.

Cînd stratul muscular este interesat, vezica este deformată prin scleroză-retracție. Procesul de scleroză vezicală și sclerolipomatoză perivezicală poate fi localizat sau difuz (generalizat). În primul caz vezica este neregulat conturată, lobulată, prezintă una sau mai multe incizuri, își pierde simetria (fig. 4.16).

Cînd procesul de scleroză și sclerolipomatoză este difuz, generalizat, vezica apare micșorată în totalitate, reprezentată numai de trigon, este rigidă, cu capacitate redusă la ultima expresie, cu o funcție de rezervor practic inexistentă, detrusorul fiind complet distrus („petite vessie", „Schrumpfblase").

Pe urografie, și mai bine pe uretrocistografie retrogradă se vede o vezică foarte mică, ovalară, cu axul mare vertical, sau în formă de pară, cu vîrful în jos. De regulă, ureterele sînt „forțate", se opacifiază prin reflux și sînt dilatate.

Uretra posterioară dilatată comunică adeseori cu vezica prin colul larg deschis, „ia parte la funcția de rezervor".

Aspectul „de vezică mică tuberculoasă“ este foarte caracteristic și este tranșant pentru diagnosticul de tuberculoză, mai ales în cazurile cînd leziunile căilor superioare au un aspect echivoc.

În afara modificărilor produse de leziunile proprii, vezica mai poate fi deformată prin leziuni ureterale și spermatoveziculare sau printr-un abces osifluent.

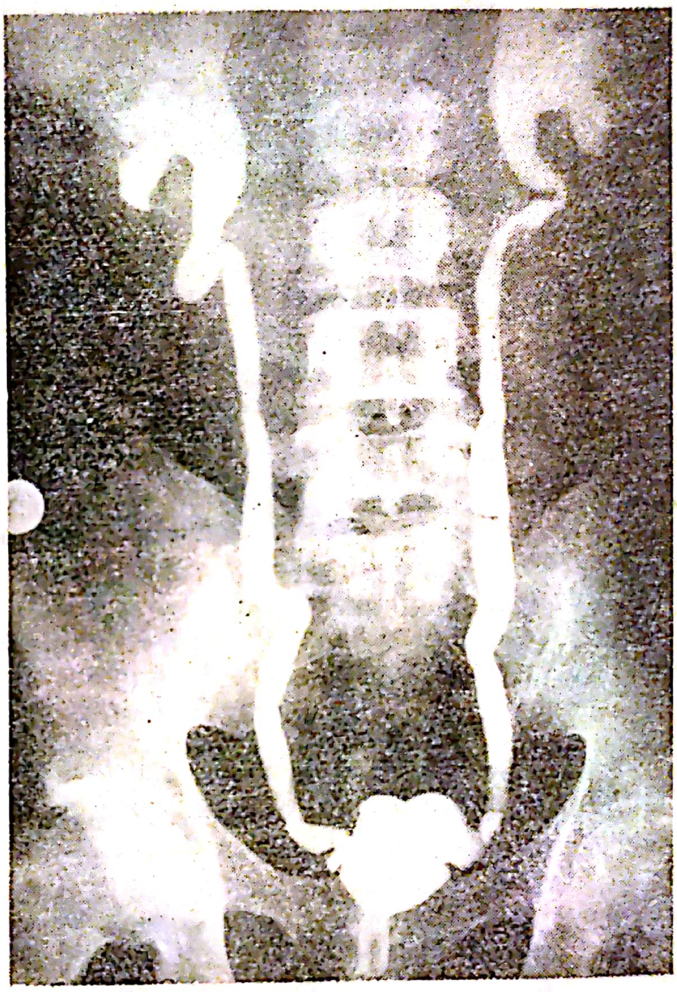


Fig. 4.16. Vezică mică tuberculoasă. Cistografie retrogradă cu reflux vezico-uretero-pielic bilateral și dilatație a căilor superioare.

O deformație aparte și caracteristică a vezicii este formarea unui pinten sau clopot ascuțit prin tracțiunea exercitată de un ureter tuberculos retractat. Această deformație vezicală a fost descrisă de *Musiani* (1951). Ea este situată la nivelul cornului vezical de partea ureterului scurtat (fig. 4.17).

Leziunile tuberculoase subvezicale cervicale, prostatice sau uretrale, împiedică buna evacuare a vezicii. Vezica reacționează prin hipertrofia musculaturii. Peretele ei apare îngroșat pe urogramă și vizibil ca un dublu contur. Cînd hipertrofia musculară duce la formarea de celule și coloane, vezica are contururi dințate și, deseori, este înconjurată de diverticuli. Este aspectul denumit „vezică de luptă“ și nu este caracteristic tuberculozei. El se întîlnește și în obstacolele cervicale, prostatice sau uretrale banale.

O complicație frecventă a stazei este litiaza.

Două noţiuni patologice importante bine definite radiologic trebuie reţinute. *Reacţia aparatului înalt faţă de leziunile vezicale* care împiedică fluxul normal al urinii (stază, dilataţie, infecţie, litiază) şi *reacţia vezicii şi a aparatului înalt* faţă de leziunile subvezicale („vezică de luptă", stază şi reziduu vezical, uretere forţate, stază şi dilataţie a căilor superioare).

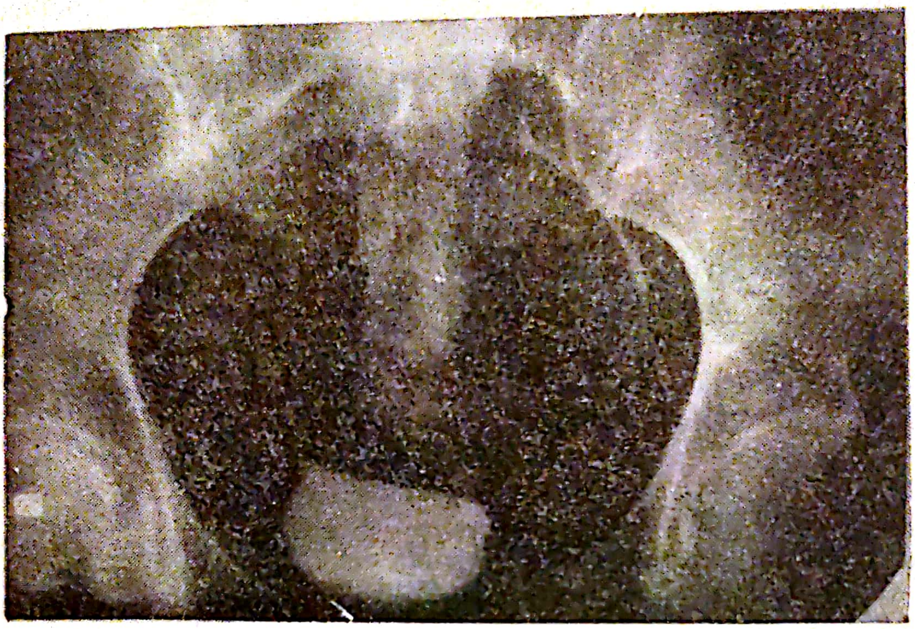


Fig. 4.17. Vezică cu deformare în pinten (sau clopot) a cornului drept (semnul lui Musiani) prin ureterită retractilă tbc. Rinichiul drept este mut urografic prin pionefroză.

Diagnosticul diferenţial radiologic

La etajul renal diagnosticul diferenţial se face cu: necroza papilară, rinichiul spongios, diverticulii pseudochistici, chisturile pielogene, stenozele banale.

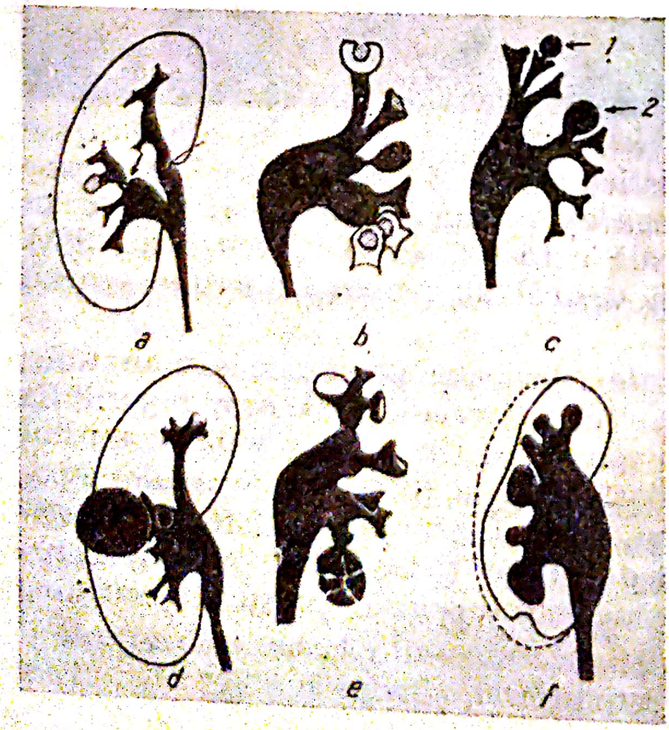


Fig. 4.18. Schema diagnosticului diferenţial la etajul renal:
In *a*, amprente vasculare simulînd stenoze. In *b*, necroză papilară. In *c*, diverticul pseudochistic (*1*) şi hidrocalice (2) care pot simula caverne. In *e*, rinichi spongios limitat la piramidele polare inferioare. In *f*, pielonefrită cronică (punctat, rinichiul normal).

Diagnosticul diferențial al leziunilor tuberculoase la etajul renal sînt schematizate în fig. 4.18.

La etajul ureteral diagnosticul diferențial al ureteritei bacilare se face cu: *fibroza retroperitoneală* („lipuscleroza retroperitoneală“, „periureterita cronică“), *stenozele ureterale pelvine banale, ureterita chistică.*

La etajul vezical. *Pericistitele banale* dau aceleași incizuri și aceleași deformări polilobate a vezicii ca și tuberculoza.

Singura imagine univocă este vezica mică retractată („vezica mică a tuberculosului urinar“ (Cibert, 1949) în comunicare largă cu uretra prostatică.

TUMORILE RENALE ȘI BAZINETALE

TUMORILE RENALE

Radiografia simplă. *Mărirea de volum* a rinichiului poate fi pusă în evidență de radiografia simplă. Creșterea de volum poate fi parțială sau globală.

Pe radiografia directă se mai pot vedea *calcificări* punctate sau arciforme. Ele se întîlnesc în tumorile cu evoluție lentă (tumorile Grawitz) în care zonele hemoragice sau de necroză au avut timp să se impregneze cu săruri calcare.

Urografia și pielografia. Sînt examene fundamentale care pun în evidență modificările arborelui pielic caracteristice pentru un proces expansiv, care în dezvoltarea lui, trage, deviază, alungește, comprimă, deformează și amputează calicele; comprimă și deformează bazinetul; deplasează ureterul lombar.

Tracțiunea și alungirea calicelor se apreciază prin comparație cu calicele sănătoase de aceeași parte și de partea opusă (fig. 4.19).

Devierea (dezorientarea) calicelor se caracterizează prin răsfirarea sau înghesuirea unor calice, cînd tumoarea este limitată la un anumit teritoriu renal sau interesează tot arborele pielic, cînd tumoarea invadează întreg parenchimul. În aceste din urmă cazuri (fig. 4.19 și 4.20) cavitățile pielocaliceale iau un aspect „bizar“, „monstruos“, în care volumul, ordinea și armonia sînt complet înfrînte.

Compresiunea. Calicele comprimat prezintă o depresiune laterală, cu îngustarea lumenului, cînd compresiunea se exercită lateral, sau prezintă o lărgire și opacifiere slabă, cînd ea se face anteroposterior. Compresiunea unui calice principal sau a unui infundibul poate duce la stază și dilatația calicelor în amonte. Uneori pe urogramă se poate vedea un vid între bazinet și fornixurile dilatate și împinse la periferie. Cînd calicele este comprimat în lungimea lui, el apare *scurtat,* angulat sau sinuos, deplasat către bazinet; uneori se proiectează peste acesta (fig. 4.21). Trebuie evitată interpretarea ca scurtare prin compresiune a scurtării aparente a unui calice proiectat oblic *à raccourci.*

Recurbarea calicelor este un semn important de proces expansiv. În acest caz calicele iau forma de arc, iar mai multe calice recurbate dau o imagine de „gheară“ (care parcă apucă tumoarea). Nu este o imagine specifică, fiind întîlnită în orice proces expansiv, chist seros, rinichi polichistic, pionefrită etc.

Amputația calicelor se produce prin compresiune sau prin invadare tumorală, cele două mecanisme fiind greu de identificat urografic. O limită netă, neregulată pledează pentru efracție tumorală.

Creșterea distanței dintre calice și conturul renal este un semn important de proces expansiv (vezi fig. 4.19). Distanța dintre vîrful papilei și conturul renal este denumită *index parenchimatos*. Pentru aprecierea acestei distanțe este foarte utilă și „linia interpapilară“ descrisă de Hodson, linie care unește vîrful papilelor și care este o curbă paralelă cu conturul renal. Această linie arată grosimea parenchimului, care în mod normal este de 2,5 cm în partea mijlocie a rinichiului și 3 cm la poli.

Fig. 4.19. Tumoare renală stîngă voluminoasă. Rinichiul este mărit în cele 2/3 superioare. Calicele superior și mijlociu sînt tracționate, alungite, deviate și comprimate (laminate). Bazinetul este deformat.

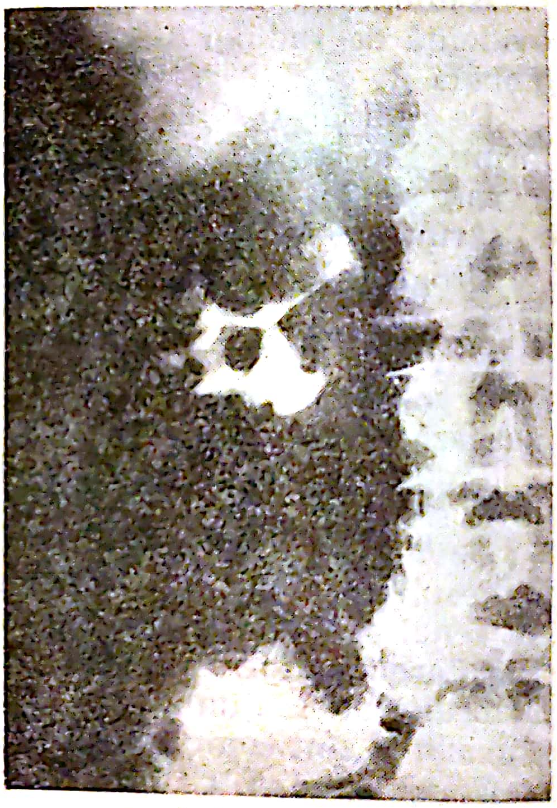


Fig. 4.20. Tumoare renală dreaptă. Calicele dezorientate. Cele superioare puternic comprimate, neregulat conturate, prin invadare.

Lacuna caliceală centrală sau laterală este expresia unei invadări tumorale și se poate vedea pe unul sau mai multe calice învecinate. Ea are contururi nete, dar neregulate.

Compresiunea bazinetului îmbracă două forme. În tumorile centrale cu dezvoltare în hil, bazinetul este comprimat din afară înăuntru și suferă o amprentă laterală. Cînd este comprimat anteroposterior bazinetul apare mai transparent, palid opacifiat.

În tumorile polului inferior, bazinetul este împins în sus și orizontalizat; arcul pielocaliceal inferior este lărgit.

În tumorile polului superior, bazinetul și ureterul superior pot suferi de asemenea o orizontalizare prin coborîrea rinichiului. Ureterul lombar face un unghi între segmentul coborît și segmentul subiacent.

Fig. 4.21. Tumoare renală stîngă în 1/3 mijlocie. Calicele mijlocii sînt deviate, împinse medial. Calicele superior și inferior sînt împinse excentric. Calicele mijlociu apare scurtat, proiectat peste bazinet.

Lacuna bazinetală și soluțiile de continuitate ale contururilor sînt semne de invadare tumorală.

Deplasarea ureterului către linia mediană este un semn întîlnit în tumorile voluminoase ale polului inferior. În tumorile polului superior bazinetul orizontalizat și deplasat caudal face un unghi cu ureterul superior.

Rinichiul „mut“ prin distrugerea neoplazică a parenchimului excretor sau prin compresiunea căilor de excreție se întîlnește cam în 10% din cazuri. Ureteropielografia va arăta dacă un rinichi mare, mut urografic, este afuncțional prin cancer renal, prin hidronefroză sau prin pionefroză.

Arteriografia renală. Această investigație aduce precizări asupra irigației, formei, dimensiunilor și contururilor tumorii descoperite de urografie și permite depistarea unor cancere de volum mic, inexpresive urografic.

În jurul tumorii vasele sînt împinse, recurbate, se văd arteriole dilatate, unele trombozate, cu terminații bruște. În interiorul tumorii însăși se văd o hipervascularizație și vase dilatate cu formarea de lacuri. Șunturi arteriovenoase provoacă opacifierea precoce (în faza arterială) a circulației venoase de întoarcere.

Pe nefrogramă, tumoarea este neomogen opacifiată și contrastează cu opacifierea omogenă a parenchimului sănătos.

Tumorile avasculare prezintă pe nefrogramă o lacună, o claritate neomogenă.

Flebografia. Această metodă este de mare importanță în precizarea fazei evolutive și a prezenței trombozelor pe venele renală și cavă.

Pentru rinichiul drept se recurge la cavografie, iar pentru cel stîng la flebografia spermatică stîngă (E. Proca).

Interesul aplicării acestor metode reiese din faptul că invadarea venoasă în neoplasmul renal este frecventă (5—10%).

Existența unui tromb în cavă este demonstrată de o creștere accentuată a circulației de întoarcere și arată limitele trombozei. Atunci cînd trombul neoplazic astupă parțial lumenul venei cave, el apare sub forma unei lacune pe lîngă care se scurge substanța de contrast.

În fine, cavografia arată raporturile vasului cu tumoarea, care-l poate comprima sau deplasa, noțiune importantă în cursul nefrectomiei.

Limfografia. Permite punerea în evidență a adenopatiilor neoplazice periaortocave.

Scintigrafia și ecografia renală. Pentru scintigrafie se utilizează substanțe marcate cu radiomercur, radioiod sau technetiu.

Apariția unei zone mute („reci“) pe scintigramă indică un proces expansiv. Elementele distinctive între tumoare și chist sînt echivoce. Conturul neregulat al zonei „reci“, precum și o scădere de fixare a trasorului pe restul ariei renale, ar pleda pentru diagnosticul de tumoare.

Ecografia este chemată să facă distincția între cele două afecțiuni. În ecografie o tumoare va prezenta ecouri bogate în timp ce un chist va fi lipsit de ecouri.

Alte metode de diagnostic radiologic. *Retropneumoperitoneul* permite diferențierea unui proces expansiv renal de o masă extrarenală. Metoda este indicată mai ales în diagnosticul tumorilor suprarenale.

Irigoscopia este un examen de orientare care permite localizarea unui proces expansiv și diferențierea unei tumori retroperitoneale de o tumoare colonică.

Radiografia pulmonară este un examen obligatoriu în toate cancerele care au tendință la diseminare hematogenă, deci și în cancerele renale. Metastazele pulmonare se manifestă prin noduli (opacități rotunde) net delimitați, de dimensiuni variabile, diseminați mai ales în cele două treimi inferioare ale plămînilor (fig. 4.22). Mult mai rar se vede un nodul mic, care poate atinge dimensiuni importante.

Radiografiile osoase sînt necesare ori de cîte ori există semne clinice de suspiciune de metastaze: dureri, impotență funcțională.

Diagnostic diferențial. Orice proces expansiv intrarenal poate să dea modificări ale arborelui pielic asemănătoare cu cele provocate de cancerul renal.

Chistul renal (chistul seros), de obicei unic, este o afecțiune des întîlnită la adulți, foarte frecvent fără simptome clinice și descoperită întîmplător cu ocazia unui examen urografic făcut pentru altă afecțiune (adenom de prostată, colică renală etc.).

Semnele urografice și pielografice sînt asemănătoare cu cele ale unui cancer renal; lipsesc însă amputațiile și invadările cavităților.

Pe nefrogramă (urografică sau arteriografică), chistul dă o claritate omogenă de formă circulară aproape perfectă, parcă trasă cu compasul.

Pe arteriogramă lipsesc vasele anormale care se observă în jurul unui cancer avascular (necrozat, chistic).

Pentru diagnosticul diferențial se mai recomandă chistografia (Lindblom), care constă în puncționarea chistului sub control radioscopic televizat, evacuarea lui și introducerea de aer și substanță opacă (examen cu dublu contrast). Orice neregularitate în pereții chistului este suspectă de neoplasm.

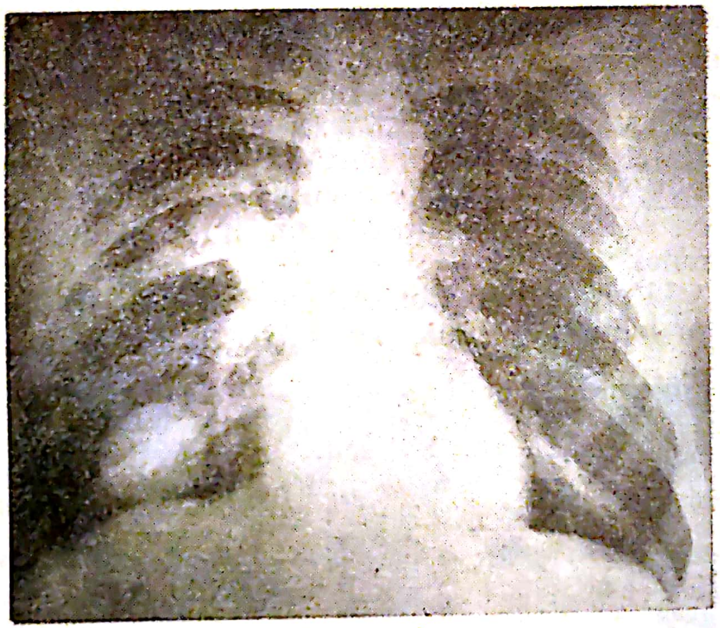


Fig. 4.22. Metastaze pulmonare și mediastinale, într-un caz de cancer renal.

Diferențierea între un *chist hidatic* și un cancer renal ridică dificultăți ca și diagnosticul cu un chist seros. În cazurile rare în care substanța de contrast pătrunde între membrana proligeră și patul chistului se vede un arc de substanță opacă caracteristic. Calcificările în pereții unui chist hidatic sînt frecvente și ajutătoare pentru diagnostic, fără a fi însă univoce, deoarece și o tumoare Grawitz poate arăta calcificări similare.

Rinichiul polichistic dă aceleași semne urografice și pielografice ca și cancerul renal, adică semnele unui proces expansiv.

Totuși, anumite imagini, cum sînt deformarea trapezoidală, triunghiulară sau falciformă a calicelor secundare, sînt destul de caracteristice pentru rinichiul polichistic. Bilateralitatea semnelor de proces expansiv este foarte semnificativă pentru diagnosticul de rinichi polichistic. Există însă rinichi polichistici cu semne unilaterale, iar pe de altă parte, bilateralitatea tumorilor renale nu este o raritate.

În polichistozele dezvoltate retropneumoperitoneul este un examen simplu și demonstrativ pentru punerea în evidență a umbrelor renale mărite și boselate. În polichistozele discrete, nefrograma arteriografică arată o ploaie de mici clarități. În polichistozele voluminoase, imaginea nefrografică se confundă în totul cu o hidronefroză.

Pionefritele (antraxul, abcesul) prezintă semne comune ale unui proces expansiv, dar semnele clinice (stafilococia, febra) și de laborator (leucocitoza, sedimentul urinar normale) vor fi hotărîtoare pentru diagnosticul de antrax sau abces renal.

Tuberculomul este de obicei ușor de diferențiat de o tumoare, prin coexistența altor semne urografice de tuberculoză urinară.

Hiperplazia compensatorie localizată (Felson și Moskowitz, 1969) poate fi confundată cu o tumoare, deoarece dă semne urografice de proces expansiv. Coexistența semnelor de retracție a parenchimului și de dilatație neobstructivă a calicelor, caracteristice pielonefritei cronice, este edificatoare.

Arteriografia nu arată vascularizația anormală care se vede în cancerele vascularizate. În faza capilară a arteriografiei, zona hiperplazică prezintă a opacifiere intensă și uneori prezența unor striuri longitudinale.

Chistul peripielic comprimă bazinetul și deplasează excentric calicele ca o tumoare centrală, dar nu prezintă semne arteriografice de cancer renal.

Variațiile anatomice, ca rinichiul cifotic (rinichi dromader) și rinichiul cu lobulație fetală, pot da naștere la suspiciuni numai pe radiografia directă. Urografia arată un aspect normal al cavităților pielocaliceale și un index parenchimatos normal.

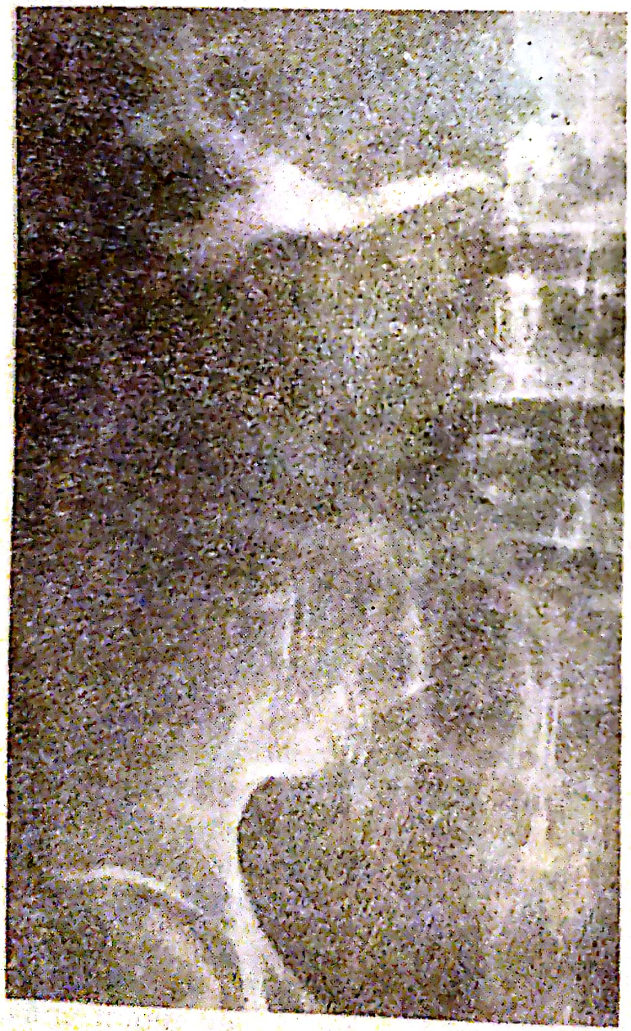


Fig. 4.23. Tumoare retroperitoneală. Rinichiul este împins în jos și basculat. Bazinetul orizontalizat. Ureterul împins către linia mediană.

Tumorile extrarenale, adică tumorile suprarenale, retroperitoneale, tumorile ganglionare, pseudochistul pancreatic, pot fi ușor diferențiate cu ajutorul urografiei, ureteropielografiei și al arteriografiei.

Tumorile suprarenale voluminoase deplasează rinichiul în sens caudal și îl basculează, axa sa longitudinală, orientată în mod normal în sus și înăuntru, fiind deviată în sus și în afară. Cavitățile pielocaliceale nu prezintă alte modificări, decît, uneori, o amprentă pe polul superior, care se transmite calicelor superioare recurbîndu-le (fig. 4.23).

În retropneumoperitoneu se vede bine silueta tumorii și cea a rinichiului, cu limita de separare dintre ele.

Tumorile retroperitoneale propriu-zise, adică tumorile care se dezvoltă din țesuturile retroperitoneale (tumori mezenchimatoase, neurogene sau embrionare), majoritatea tumori maligne, ating uneori dimensiuni gigantice. Ele deplasează rinichiul, împingîndu-l către linia mediană în sus sau în jos. Ureterul este deplasat către linia mediană sau este cudat. Aspectul normal al calicelor este tranșant pentru diagnosticul de tumoare extrarenală.

TUMORILE BAZINETALE

Explorarea fundamentală este *urografia.*

Radiografia directă poate arăta ***calcificări tumorale***. Calculii sînt asociați frecvent.

Urografia. În *tumorile vegetante* vom găsi o lacună centrală sau marginală. ***Contururile sînt neregulate, policiclice*** (fig. 4.24 și 4.25). *Proiecția*

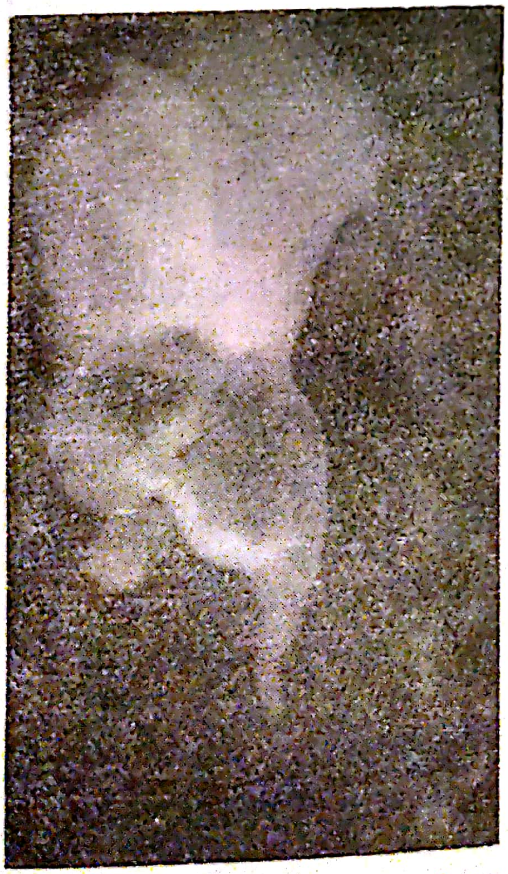


Fig. 4.24. Tumoare bazinetală. Lacună bazinetală mare, neregulată. Calicele superioare mult dilatate. Dilatație moderată a celorlalte calice.

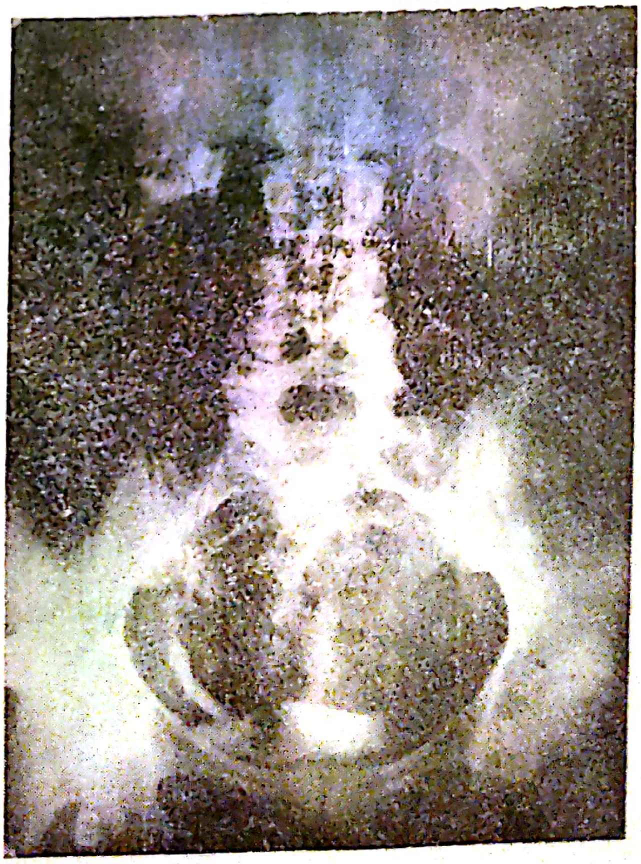


Fig. 4.25. Tumoare bazinetală cu însămînțare vezicală. Lacune neregulate în bazinet și lacună vezicală.

sa este fixă. Mobilitatea unei lacune pledează pentru un calcul transparent sau o bulă de gaz.

Descoperirea altor localizări concomitente în ureter sau vezică este edificatoare asupra naturii tumorale a unei lacune bazinetale (fig. 4.25 și 4.26 a și b).

Tumoarea poate fi neobstructivă sau obstructivă, provocînd dilatația cavităților sau mutism. În caz de rinichi mut, sîntem obligați a recurge la ureteropielografie pentru a pune în evidență cauza mutismului (tumoră bazinetală, ureterală sau vezicală).

Tumoarea caliceală se relevă printr-o lacună neregulată. Calicele conținător este destins. În caz de obstrucție caliceală, imaginea este aceea de

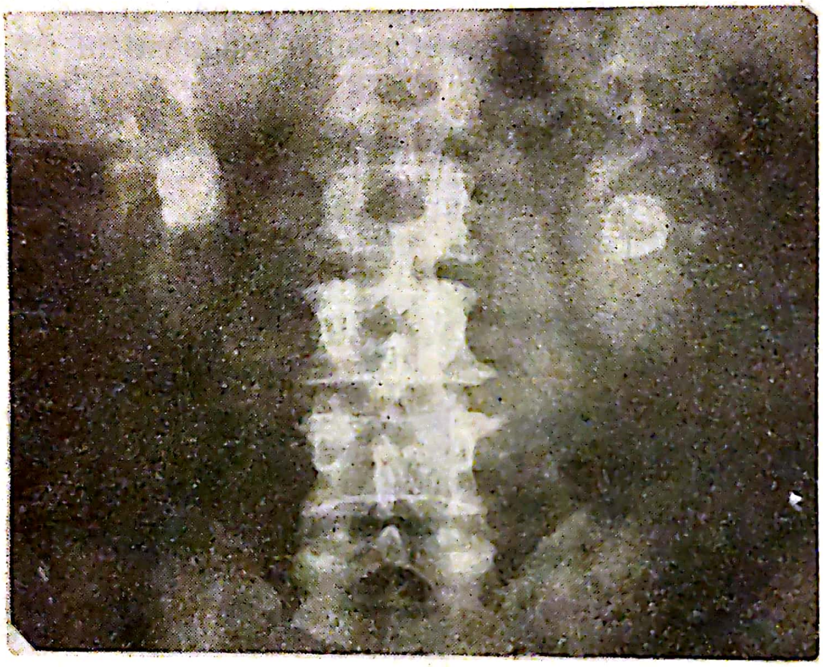


Fig. 4.26. a — Tumoare bazinetală stîngă. Lacună bazinetală neregulată.

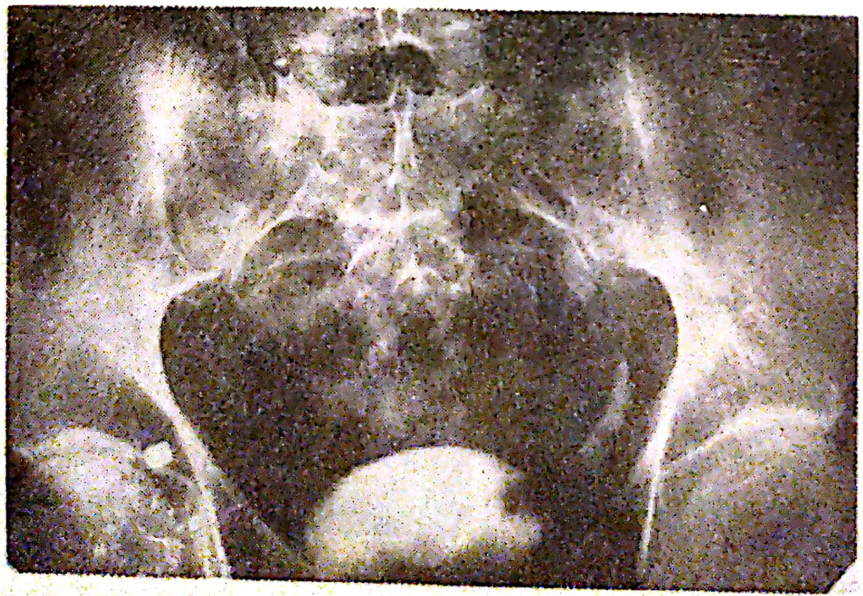


Fig. 4.26. b — Același caz. Însămînțări ureterale și vezicale. Mici lacune ureterale pelvine și lacună vezicală.

amputaţie a unui teritoriu caliceal. În cazurile avansate cu invadarea parenchimului, imaginea pielografică poate fi aceea de *bont bazinetal fără calice.*

Tumorile infiltrante. Diagnosticul lor este foarte dificil şi se bazează pe apariţia unei depresiuni şi semiton a unuia din pereţii bazinetali.

Diagnosticul diferenţial. O lacună bazinetală poate fi dată şi de un *cheag de sînge.*

Un *calcul transparent* are contururi regulate şi este despărţit de peretele bazinetal de o mantie de substanţă opacă.

Adeseori este imposibil de deosebit un *cancer renal* cu invadare bazinetală, de o tumoare bazinetală cu invadare parenchimatoasă.

O papilă aberantă, anomalie foarte rară, dă o mică lacună bazinetală, care poate simula un mic papilom sau un calcul transparent.

BIBLIOGRAFIE

Tratate. Atlase

COLIEZ R. — *Encyclop. Méd. Chir.*, Radiodiagnostic, TV.. Ed. Masson et Cie, Paris, 1963.

HAMBURGER J., RICHET C., CROSNIER J., FUNCK-BRENTANO J. L., ANTOINE L., DUCROT H., MERY J. P., De MONTERO H. — Néphrologie, Ed. Flammarion, Paris, 1966.

LEMAITRE G., MICHEL J. R., TAVERNIER J. — Traité de Radiodiagnostic. Secr. général: H. Fischgold, T. VIII, Masson et Cie, Paris, 1970.

LÖHR E., MELLIN P., RODECK G. & ROHEN J. W. — Atlas der urologischen Röntgendiagnostik — Schattauer Verlag, Stuttgart — New York, 1972.

NEY CH. and FRIEDENBERG R. — Radiographic atlas of the genitourinary system. Pittman-Lippincott, London — New York, 1966.

OLSSON O., JÖNSSON G. — Diagnostic Radiology, în Encyclop. of Urol., V/1, Springer Verlag, Berlin, 1962.

Monografii. Articole

AMIEL M., F. PINET, A. FROMENT, J. MILON, G. PIPARD, N. J. PLANTIER — Recherche d'une sténose renale au cours d'une hypertension artérielle, Méthode de „wash out" au furosémide. *La nouvelle Presse Méd.*, 1971, 3(5), 237.

AMPLATZ K. — Two radiographic tests for assessment of renovascular hypertension, Radiology, 1962, 79, 807.

ANTOINE N., ANAGNASTOPOULOS T., PARIENTE R., WATCHI J. M. — L'ectasie canaliculaire précalicielle (Maladie de Cacchi et Ricci, dite „rein en éponge"). Act. Néphrol. Hôpital Necker, Flammarion, 1963.

BORGSTRÖM K. E., U. ISING, E. LINDER and A. LUNDERQUIST — Experimental pulmonary edema, *Acta Radiol.*, 1960, 54, 97.

BURGHELE TH., BLAJA C., TEMELIESCU I. — Tuberculoza uro-genitală, Ed. Academiei R.S.R., Bucureşti, 1969.

CIBERT J., DURAND L., FORET J., SOLER A. — La „petite vessie" des tuberculeux urinaires. Données anatomiques et physiopathologiques, leurs incidences sur la technique et les indications de l'iléocystoplastie. Journ. d'Urol., 1954, 60, 125.

COLIEZ R., BERGMANN — L'épreuve de la rétention pyélo-calicéelle provoquée, Soc. française d'Urologie, 1930.

COLIEZ R. — La maladie de Cacchi et Ricci (ectasies tubulaires précalicéelles, Rein en éponge). *Presse Med.*, 1964, 72, 1533.

COUVELAIRE R., PATEL J., PETIT P. — Pathologie de l'apareil urinaire în: Nouveau précis de pathologie chirurgicale. Paris, Masson et Cie, 1957, 248—305.

COUVELAIRE R. — Le calcul rénal, calcul d'organe ou calcul d'organisme, Gaz. Méd. Fr., 1954, 1, 344.

COUVELAIRE R., LARDAT M. K., N'GAGIAHY — Essai de classification des cystographies du tuberculeux génito-urinaire, Journ. d'Urol., 1953, 59, 815.

EFRAIM M. — Urografia cu deshidratare-hidratare în diagnosticul stenozelor arterelor renale. *Radiologia*, 6, 507, 1966.
GOLDBLATT H. — Renovascular hypertension due to renal ischemia, Circulation, 1965, 32, 1.
HICKEL R. — Les signes radiologiques morphologiques de la tuberculose rénale, Sem. Hôp., 1949, 26, 3991.
HODSON C. H. — The radiological diagnosis of pyelonephritis, Proc. Roy. Soc. Med.; 1959, 52, 669.
HODSON C. H., EDWARDS D. — Chronic pyelonephritis and vesico-ureteric reflux. Clin. Radiol., 1960, 11; 219.
IDBOHRN H., N. BERG — On the tolerance of the rabbit's kidney to contrast media in renal angiography, *Acta Radiol.*, 1954, 42, 121.
KREEL L. — Radiological aspects of nephrocalcinosis, Clin. Radiol., 1962, 13, 218.
LINDVALL N. — Roentgenologic diagnosis of medullary sponge kidney, Acta Radiol., 1959, 51, 193.
LINDVALL N. — Renal papillary necrosis, Acta radiol., suppl. 192, 152, 1960.
MAXWELL N. H., GONICK H. G., WILTA R., KAUFMAN J. J. — Use of the rapid sequence intravenous pyelogram in the diagnostic of renovascular hypertension, New Engl. J. Med., 1964, 270, 203.
MAXWELL N. H., LUPU A. N. — Excretory urogram in arterial hipertension, J. Urol., 1966, 100, 395.
ORMOND J. J. — Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a discussion of the etiology, *J. Urol.*, 1965, 94, 385.
PALUBINSKAS A. J. — Renal pyramidal structure opacification in excretory urography and its relation to medullary sponge kidney, Radiology, 1963, 81, 963.
PANICHI S., BONECHI L., ZAMPIERI A. — Renal dimensions in glomerulonephritis, Minerva Medica, 1960, 51, 607.
PINNET A. et ARCHIMBAUD — Appareil urinaire, Methodes d'exploration radiologique, Encyclopédie Méd. Chir., suppl., 1981, 18030A.
PROCA E. — Insuficiența renală acută, Ed. Medicală, București, 1968.
SCHENKER B. — Drop infusion pyelography, Radiology, 1964, 83, 11—21.
STANFORD and VANCE — În Cacchi, Thurn: Einführung in die Röntgendiagnostik, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1967.
TEMELIESCU I., V. CIPRIAN — Das Urogramm in Bauchlage: dessen Untersuchungswert bei Stauung der oberen Harnwege, Fortschr., Röntgenstr., 1966, 105, 826—829.
TEMELIESCU I. — Le „changement des rapports" d'une calcification lombaire. Sa valeur, J. d'Urol. et Néphrol., 1974, 10—11, 879—882.
TEMELIESCU I. — La cystite pneumatogène, J. d'Urol. et Néphrol., 1962, 68, 742.
TEMELIESCU I. — Indicațiile și limitele examenului radiologic în nefrologie, Viața Medicală, 1963, 10, 999.
TEMELIESCU I., E. PROCA, D. CRISTEA — Urografie prin perfuzare continuă a substanței de contrast, *Chirurgia*, 1967, *16*, 171.
WOLFROMM G., ECOIFFIER J., GILSON M. — Le recours au decubitus ventral dans l'urographie des grosses hydronéphroses, rappel de quelques vérités premières en urographie, J. d'Urol., 1958, 64, 826—830.

INDICAȚIILE TOMOGRAFIEI COMPUTERIZATE ÎN EXPLORAREA APARATULUI URINAR SUPERIOR

Indicată în special în afecțiunile organelor parenchimatoase, tomografia computerizată (CT) dă randament la cota maximă în investigarea spațiului retroperitoneal, inclusiv a organelor din această regiune: pancreas, rinichi, suprarenale. Statistici recente creditează metoda cu o sensibilitate de cca 95% în diagnosticul pozitiv al tumorilor renale.

Rinichiul se pretează la o investigaţie simplă şi de succes, graţie unei serii de particularităţi anatomice şi funcţionale:

1. Delimitarea parenchimului funcţional, atît către exterior, cît şi către hil, de depozite mai mult sau mai puţin abundente de grăsime (tipul de ţesut cel mai uşor diferenţiabil densimetric).

2. Afinitatea marcată pentru substanţele de contrast iodate, ceea ce permite diferenţierea mai uşoară şi cu cantităţi mici de substanţă de contrast.

3. Conţinutul mare de apă, care îi conferă una dintre cele mai mici densităţi dintre organele dense subdiafragmatice.

Efectuarea de secţiuni axiale prin rinichi permite vizualizarea atît a parenchimului, cît şi a căilor urinare, inclusiv a feţelor invizibile ale organului, anterioară şi posterioară, inabordabile radio- sau ecografic, precum şi a hilului.

Indicaţiile examenului CT în afecţiunile aparatului urinar sînt multiple; dintre ele două sînt esenţiale:

1. În explorarea rinichiului imposibil de vizualizat cu alte metode (rinichi mut la UIV, rinichi absent la ecografie, absent pe scintigramă).

2. În explorarea maselor tumorale cu punct de plecare prezumtiv renal.

1. Insuficienţele renale cronice nu permit o explorare a rinichiului nici urografică, nici scintigrafică, şi de multe ori nici ecografică din cauza meteorismului bolnavilor. CT nu este incomodată de aceste condiţii speciale, permiţînd o vizualizare bună a ambilor rinichi (fig. 4.27 — 4.28).

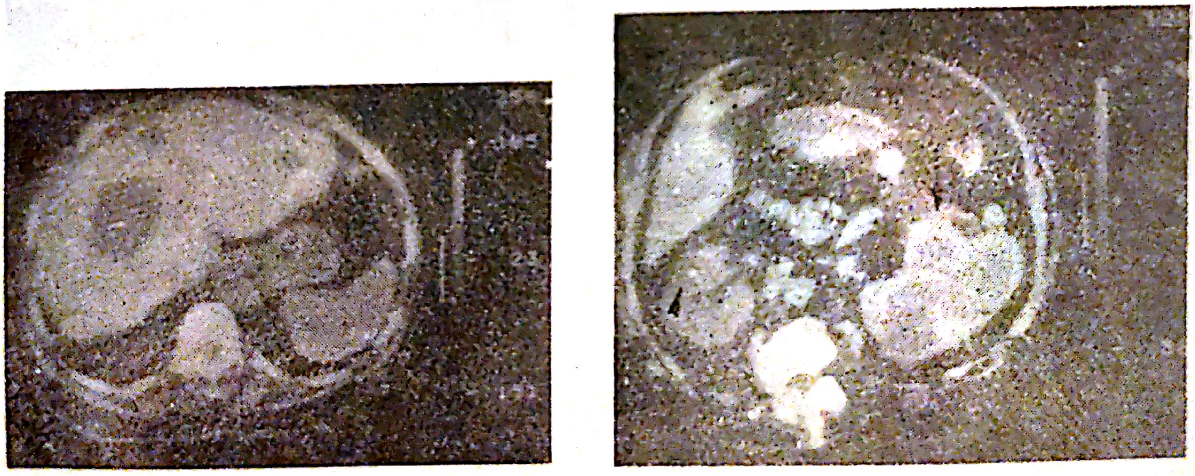


Fig. 4.27. şi *4.28.* Insuficienţă renală cu retenţie azotată la valori mari, descoperită în urmă cu circa o lună. Hipertensiune moderată, cunoscută, de 3 ani. Anurie de 24 de ore, lombă stîngă intens dureroasă după un traumatism forte al regiunii lombare. Fără UIV. Ecografic: masă tumorală semisolidă renală stîngă:

CT: Chisturi hepatice (punct alb, densitate obiectivă 1 HU), masă polichistică renală stîngă cu infiltraţie perichistică ventrală, probabil chist fisurat (săgeata). Chist renal drept (vîrf de săgeată). Concluzii: boală polichistică hepato-renală. Chist renal stîng fisurat.

CT permite şi o evaluare funcţională relativ corectă, prin posibilitatea de vizualizare a unor cantităţi chiar minime de substanţă iodată eliminată urinar. Este remarcabil faptul că modificările minimale de densitate ale parenchimului în faza nefrografică sau prezenţa de cantităţi infinitezimale de substanţă de contrast în căi, nu este perceptibilă cu nici o metodă radiografică standard și nesuperpozabilă cu explorarea izotopică.

Rinichiul mut urografic necesită după precizarea sa corectă o explorare amănunțită în continuare. Eșalonarea metodelor implică o continuare a explorării preliminare prin scintigramă și ecogramă, urmate de explorarea CT și numai în ultimă instanță de explorarea arteriografică. CT poate suplini aceste metode prin posibilitățile de a confirma anomalii de număr, poziție sau dimensiuni ale rinichiului și bineînțeles rinichiul distrus de procese patologice: inflamatorii, tumorale, traumatice etc. (fig. 4.29).

Imposibilitatea de efectuare a examenului UIV din cauza intoleranțelor verificate la substanțe de contrast, reprezintă o indicație de CT numai în cazul în care și celelalte metode imagistice eșuează. UIV este un examen ce se efectuează cu mai mare frecvență și arie de răspîndire, eco- și scintigrafia sînt încă rezervate unui număr redus de unități spitalicești. Este indicată în acest sens o investigare eșalonată de la etapă la etapă și utilizarea CT în caz de discordanțe (fig. 4.30).

În cazurile de anurie, CT poate fi utilizată ca metodă de urgență, cantitatea de informații furnizate este suficient de mare încît să poată suplini orice altă investigație. Scopul CT este precizarea cauzei anuriei și a încadrării acesteia într-una din grupele medicală sau chirurgicală. CT rămîne eficace în diagnosticul diferențial de cauză al unei anurii, chiar în situațiile curente de lucru în condiții dificile, pe bolnavi cu o stare biologică precară, a căror colaborare (imobilitate, apnee etc.) este insuficientă.

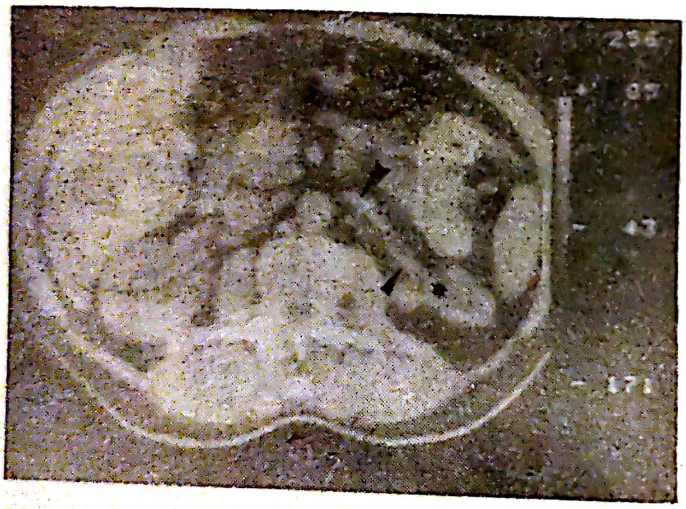


Fig. 4.29. Bolnav de 76 de ani, fără acuze. UIV de rutină, în vederea prostatectomiei, cu rinichi stîng mut. Scintigrama renală negativă. Ecografia neconcludentă:

CT: Hipoplazia rinichiului stîng cu lipomatoza sinusului renal (rozetă). Artera renală (vîrf mic de săgeată) gracilă. Vena renală (vîrf mare de săgeată) de calibru asemănător celei de partea opusă. Concluzii: Hipoplazie renală congenitală.

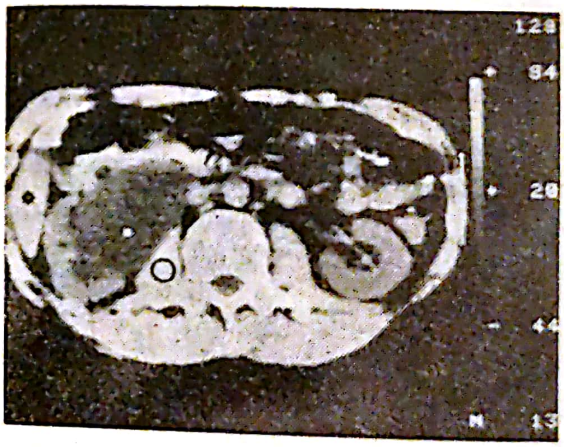


Fig. 4.30. Bolnav fără antecedente urinare, cu masă tumorală palpabilă în flancul drept. Ecografie: chist renal drept. UIV: șoc la substanța de contrast (10 ml), care a necesitat tratament în serviciul ATI:

CT: Voluminoasă dilatație de bazinet drept (punct alb) și calice, determinată de includerea joncțiunii pielo-ureterale într-un bloc tumoral adenopatic de la un cancer testicular neobservat (vîrf de săgeată). Rozetă=lob drept hepatic. Cerc=psoas drept.

2. În explorarea maselor tumorale cu punct de plecare prezumtiv renal, indicația CT pornește de la examenul clinic, cel mai eficace criteriu de selecție a cazurilor. Un prim scop al investigației este diagnosticul de organ, în care investigația gradată implică, în afara explorării aparatului urinar, explorarea radiologică a intestinului gros, explorarea scintigrafică a ficatului, splinei și pancreasului și numai în caz de incertitudini, explorarea CT. Ateriografia rămîne ultima etapă înaintea explorării chirurgicale.

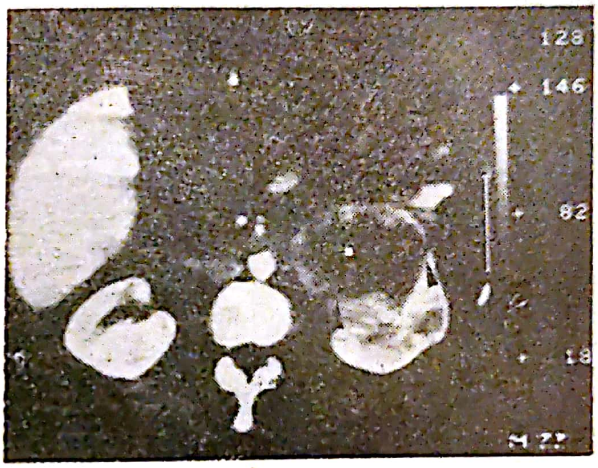


Fig. 4.31. Hematurii macroscopice repetate în ultimele 5 luni. UIV în urmă cu 4 luni și cu 7 zile înainte de CT: normale. UPR: amputație de calice inferior drept:

CT: Tumoare de față renală anterioară, cu spargerea capsulei (vîrfuri de săgeată) și invadarea grăsimii perirenale. Aspectul UIV normal explicat de suprapunerea în plan frontal a tumorii și rinichiului.

CT este una din soluțiile cele mai eficace de diagnostic în tumorile ce nu se palpează clinic și nu se obiectivează cu nici o altă metodă (fig. 4.31).

Cînd tumorile sînt mase mari, ele se pot confunda lesne cu tumori ale organelor vecine.

De partea stîngă confuziile clasice sînt cu coada pancreasului și splina — confuzia este valabilă în ambele sensuri, așa că după epuizarea ex-

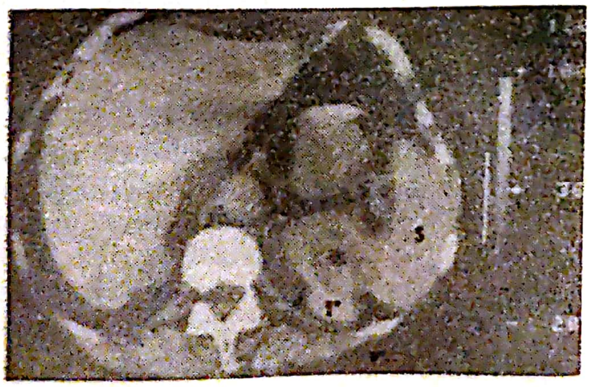


Fig. 4.32. Leucemie limfatică cronică diagnosticată și tratată de 4 ani. De circa 4 luni tumoare de flanc stîng considerată splină. Fără acuze urinare. Hematurie microscopică. Examen CT solicitat pentru evidențierea de adenopatii retroperitoneale. Fără UIV:

CT=Tumoare cu aspect pseudochistic cu pereți groși (vîrf de săgeată), cu zonă de necroză centrală (rozetă) ce face corp comun cu polul superior renal stîng (*r*) și fața medială a splinei (*s*). Operator: tumoare Grawitz.

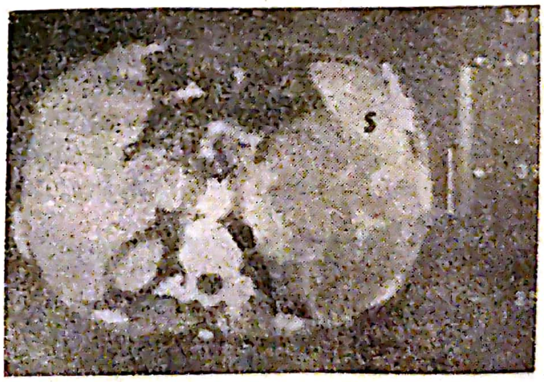


Fig. 4.33. Tumoare de flanc stîng. Rinichi mut UIV. Scintigramă cu leziuni lacunare multiple intrasplenice. Ecografie: formațiune solidă:

CT: bloc tumoral policiclic ce interesează fața medială a splinei. Nu se decelează rinichi stîng nici după administrare de substanță de contrast. S-a considerat fragmentul de parenchim paravertebral (săgeată) ca rest renal. Adenopatii paraaortice (vîrf de săgeată). Considerată tumoare renală. Intraoperator și histopatologic reticulosarcom splenic invadant în rinichiul stîng.

plorărilor ecografice și izotopice, în caz de persistență a incertitudinilor, este necesară CT cu scopul evitării explorării arteriografice (fig. 4.32).

Invaziile mari și în special absența de eliminare a contrastului prin rinichiul mut face imposibilă departajarea tumorilor între ele (fig. 4.33).

Confuziile sînt generate de o greșită încadrare la primele eșaloane de diagnostic, unde metodele de diagnostic sînt insuficiente, iar ulterior raționamentul diagnostic este viciat ca urmare a unor stereotipii de investigație, caracteristice serviciilor de supraspecialitate; de aceea indicația examenului CT este o operațiune de echipă.

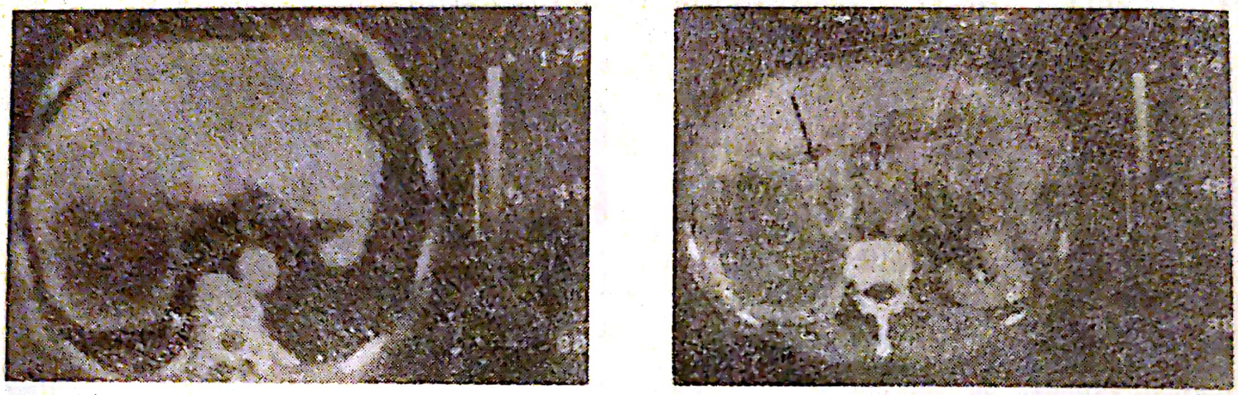


Fig. 4.34. și *4.35.* Hepatomegalie tumorală diagnosticată scintigrafic. Ecografia descrie tumoare subhepatică de consistență solidă. UIV: rinichi drept împins caudal, cu morfologie normală (!):

CT=Tumoare renală gigantă ce invadează lobul drept hepatic. Se vede restul de rinichi pe care s-a dezvoltat tumoarea (săgeată). Adenopatii pericave (vîrf de săgeată).

În diagnosticul de organ al tumorilor din lomba dreaptă confuziile sînt mai ușor de tranșat, rămînînd în discuție numai tumorile de lob drept hepatic și cele de suprarenală dreaptă.

Prin caracterul său pseudochistic, bine delimitat, de consistență mixtă (cu elemente ecografice amestecate ecogene și transonice), cancerul renal se confundă adesea clinic și scintigrafic cu hepatomul localizat sau cu hemangiomul hepatic benign voluminos (fig. 4.34, 4.35).

Dacă diagnosticul de organ beneficiază în foarte mare măsură de un examen clinic corect, iar metodele de vizualizare au o importanță relativă, imagistica este indispensabilă în stabilirea extinderii tumorilor, în

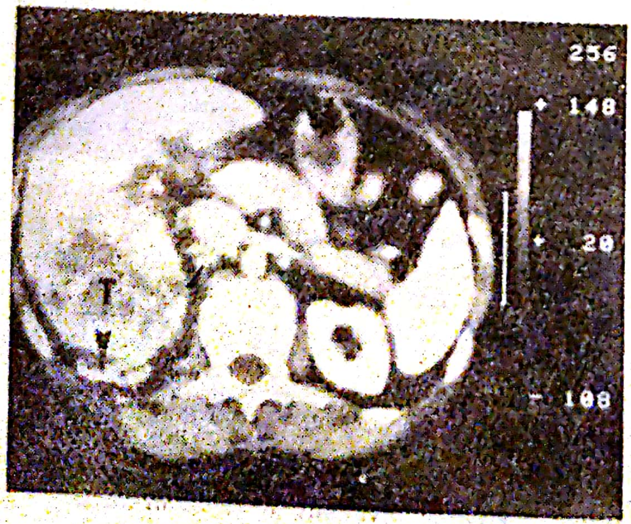


Fig. 4.36. Tumoare palpabilă. UIV: amputare de calice superior și mediu drept. Ecografic: tumoare semisolidă:

CT=Invadare posterioară. Tumoare voluminoasă (*T*), cu muguri tumorali în grăsimea perirenală (vîrf mare de săgeată) și adenopatii hilare (vîrf mic de săgeată).

vederea stadializării. CT, prin capacitatea sa de a vizualiza concomitent fețele ascunse ale rinichiului, hilul renal cu vasele renale, precum și ganglionii limfatici sateliți, este metoda cea mai eficace și cea mai comodă de stadializare (fig. 4.36).

Consistența maselor tumorale renale confirmate se pune în evidență rapid, corect și neagresiv prin ultrasonografie. Rămîn însă neclare două categorii de leziuni: formațiunile chistice cu conținut solid dispersat în masa lichidului și chistele de dimensiuni mici, sub puterea de rezoluție a ecografelor (adică sub 2 cm). Prin performanțele sale, atît în ceea ce privește rezoluția de densitate (poate percepe diferențe de numai 3—4 unități Hounsfield (HU) sau unități convenționale de densitate), cît și prin rezoluția geometrică (percepe imagini heterodense pînă la dimensiuni de 3—5 mm), CT este în aceste cazuri net superioară ecografiei.

Cancerul renal se caracterizează printr-un polimorfism simptomatologic care impune examenul CT chiar în anumite situații în care indicația ar apărea forțată. Dintre semnele secundare de cancer renal care au dus bolnavii la examenul CT, după o preinvestigație neconcludentă au fost întîlnite sindromul febril prelungit, poliglobulia, prezența de metastaze fără punct de plecare aparent etc.

Sindromul febril prelungit beneficiază de examenul CT al cavității abdominale în căutarea, printre multe altele, a unor eventuale determinări limfomatoase sau a tumorilor renale. Adenopatiile retroperitoneale și tumorile renale pot fi nemijlocit legate între ele. CT le poate pune în evidență cu precizie, dar nu poate stabili exact raportul cauzal dintre ele; este greu de diferențiat un limfom cu determinări renale, de o tumoare renală cu metastaze ganglionare. Mai mult, tumorile renale, prin distanța foarte mare pînă la care pot disemina pe cale limfatică, pretează la confuzii care sînt mai frecvente decît la alte tipuri de tumori.

Una dintre importantele realizări ale CT este posibilitatea de urmărire corectă, în timp, a lombei operate. Nici o altă metodă nu poate pune în evidență cu mai mare exactitate și precocitate apariția recidivelor și a metastazelor după ablația rinichiului tumoral (fig. 4.37).

3. În afara celor două grupe de indicații majore, CT mai este indicată într-o serie de alte afecțiuni, în care leziunea apare materializată prin incluzii de țesuturi sau materiale patologice heterodense față de parenchimul renal. Metoda este indicată în studiul nefrocalcinozelor, al microlitiazelor fără expresie radiologică, al infecțiilor urinare rebele la tratament în căutarea microabceselor renale (fig. 4.38) sau a pielonefritei granulomatoase, al unor hematurii inexplicabile, în căutarea unor tumori mici sau a necrozelor papilare vechi parțial calcificate etc.

CT ocupă un loc particular în studiul hipertensiunilor presupuse a fi de cauză renală. Ea precizează existența unor leziuni morfologice intrarenale potențial hipertensiogene nepuse în evidență radiologic sau ecografic (chisturi mici sau multiple). În ceea ce privește ischemia renală, CT prin posibilitatea de a vizualiza arterele renale poate pune în evidență stenoze ale acestora; tehnica este laborioasă și cu rezultate incerte și nu permite creditarea metodei cu un randament mai mare decît cel oferit de hazard. Studiul dinamic al progresiunii bolului de contrast injectat rapid la braț și al invadării cu contrast a ambilor rinichi (la început corticala, apoi medulara și la urmă căile) poate furniza date utile asupra unor inegalităţi de irigaţie. Timpii lungi de scann (min. 5 secunde) fac însă ca metoda să aibă o valoare aproximativă, de evaluare grosieră. În hipertensiunile mari şi fixe sau în hipertensiunile paroxistice, prin precizarea existenţei unei tumori suprarenale se poate infirma localizarea renală.

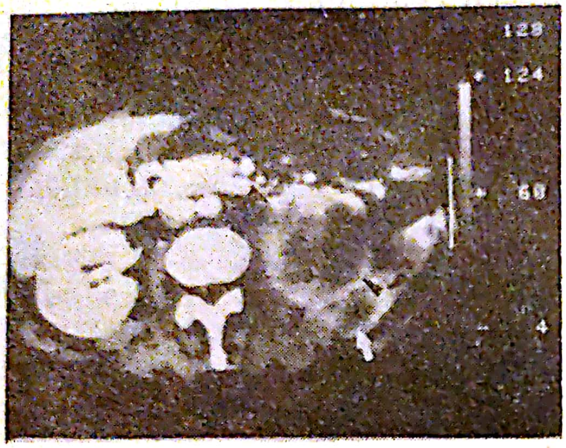


Fig. 4.37. Lombotomie cu ablaţia unei tumori Grawitz în urmă cu 20 de luni. Infecţie urinară. Febră de 4 luni tratată ca pielonefrită. Obiectiv, nimic patologic:

CT=Masă tumorală mare în lomba dreaptă (vîrfuri de săgeată) cu afinitate pentru Odiston. Infiltraţie a polului inferior al splinei (săgeată albă).

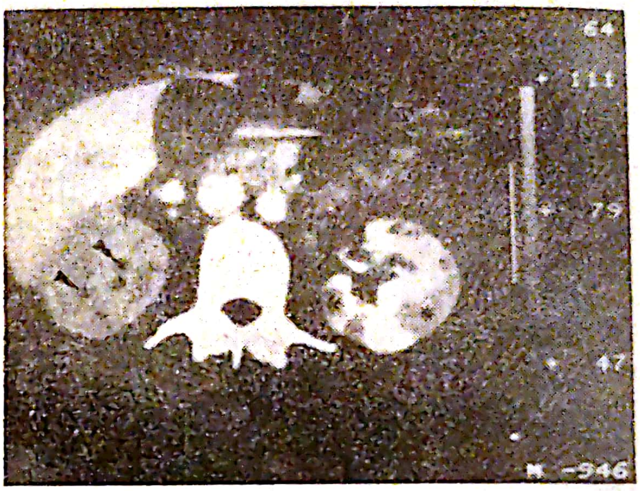


Fig. 4.38. Stare septică. Oligo-anurie. Rinichi drept mut urografic, la UIV cu supraîncărcare. UPR bilaterală neconcludentă:

CT=Absenţa de opacifiere a rinichiului drept cu microcavităţi multiple (vîrfuri de săgeată), cu densitate mai mare decît a urinii. Cavităţi intraparenchimatoase (rozetă) în rinichiul stîng. Diagnostic necroptic de pionefrită cu microabcese, bilateral.

În studiul căilor urinare, CT dă un randament sub nivelul metodelor radiologice standard. Indicaţia ei nu poate fi căutarea formaţiunilor procidente în căi, ci numai punerea în evidenţă a extinderii în afară de peretele căii urinare a unor leziuni deja vizualizate. Tumorile, calculii, hidronefrozele pot asocia o componentă perinefritică, element de diagnostic pe care CT îl vizualizează corect şi util.

În loc de concluzie trebuie reţinut că CT nu poate totul şi nu înlocuieşte toate celelalte metode. Pentru a o utiliza raţional este necesar să fie indicată cu parcimoniozitate şi numai la bolnavii preinvestigaţi.

BIBLIOGRAFIE

1. BAERT A. L., WACKENHEIM A., JEANMART L. — Atlas of pathological computed tomography: vol. II, Springer Verlag, 1980, p. 10—43.
2. BALFE D. M., McCLENNAN B. L., STANLEY R. J., WEYMAN P. J., SAGEL S. S. — Evaluation of renal masses considered indeterminate by computed tomography, *Radiology*, 1982, 142, 421—428.
3. BERNARDINO M. E., de SANTOS L. A., JOHNSON D. E., BRACKEN R. B. — Computed tomography in the evaluation of post-nephrectomy patients, *Radiology*, 1979, 130, 183—187.
4. FEDERLE M. P., McANINCH J. W., KAISER J. A., GOODMAN P. C., ROBERTS J., MALL J. C. — Computed tomography of urinary calculi. *AJR*, 1981, 136, 255—258.
5. HARRIS R. D., SEAT S. G. — Value of computerized tomography in evaluation of kidney, *Urology*, 1978, 12; 729—732.

6. HAVRILLA T. R., REICH N. E., SEIDELMANN F. E., HAAGA J. R. — Computed tomography of the kidneys and retroperitoneum: Current status, J. Comput. Assist. Tomogr., 1978, 2, 227—240.
7. HEINZ E. R., DUBOIS P. J., DRAYER B. P., HILL R. — A preliminary investigation of the role of dynamic tomography in renovascular hypertension, J. Comput. Assist. Tomogr., 1980, 4, 63—66.
8. LOVE L., CHURCHILL R. J., REYNES C. J., SCHUSTER G. A., MONCADA R., BERKOW A. — Computed tomography staging of renal carcinoma, *Urol. Radiol.*, 1979, 1, 3—10.
9. LOVE L., REYNES C. J., CHURCHILL R., MONCADA R. — Third generation CT scanning in renal disease, *Radiol., Clin. North Am.*, 1979, 17, 77—90.
10. MAGILNER A. D., OSTRUM B. J. — Computed tomography in the diagnosis of renal masses, Radiology, 1978, 126, 715—718.
11. SAGEL S. S., STANLEY R. J., LEVITT R. G., GEISSE G. — Computed tomography of the kidney, *Radiology*, 1977, 124, 359—370.
12. STANLEY R. J., SAGEL S. S., FAIR W. R. — Computed tomography of the genitourinary tract, *J. Urol.*, 1978, 119, 780—782.

5

GLOMERULONEFRITELE
(Nefropatiile glomerulare)

N. URSEA, V. DUMITRESCU

Definiție. Nefropatiile glomerulare (NG) sînt afecțiuni caracterizate printr-o atingere predominantă a diverselor elemente ale glomerulului. Ele reprezintă una din cauzele cele mai frecvente de insuficiență renală cronică (IRC).

Sinonime: glomerulopatii, glomerulonefrite (GN). Termenul de nefropatie glomerulară (NG) este utilizat cînd nu există proliferare celulară. Termenul de glomerulonefrită (GN) este rezervat cazurilor în care există o proliferare celulară (endotelială, mezangială sau epitelială); ele desemnează deci un tip particular de NG.

Istoric. Afectarea rinichiului în cursul unor boli este cunoscută din timpul lui Hipocrate. Primul care face o descriere amănunțită a glomerulonefritelor este Richard Bright, în 1836, ceea ce a făcut ca boala să-i poarte numele („boala Bright"). În 1876, Klebs introduce termenul de glomerulonefrită difuză acută (GNDA). Langhans (în 1886) stabilește pentru prima oară substratul anatomo-histologic al bolii, subliniind predominanța leziunilor la nivelul glomerulilor și caracterul difuz al acestora. Löhlein, în 1910, descrie leziuni localizate la unii glomeruli sau numai la unele anse capilare glomerulare în cursul endocarditei lente, introducînd termenul de glomerulonefrită în focar (GNF). Cei care pun cu adevărat bazele GNF sînt însă Volhard și Fahr (1925).

Un moment important în înțelegerea GN îl reprezintă susținerea etiologiei streptococice, dar imposibilitatea evidențierii sale la nivelul leziunilor renale a suscitat lungi discuții. Ipoteza unei reacții tisulare modificate drept cauză a glomerulonefritei acute (GNA) a fost emisă de Schick (1907) și Escherick (1912) pe baza observațiilor privind o posibilă analogie între glomerulonefrita postscarlatinoasă și boala serului. În perioada 1930—1933 rolul etiologic al streptococului este întărit prin descoperirea unor tipuri de streptococi nefritigeni (Rosenow). Ulterior, se descoperă și alți factori etiologici ai GN: germeni, agenți toxici exogeni. Pratolongo este primul care relatează afectarea rinichiului de către virusul urlian, iar Sakamoto și colab. (1952) izolează un virus din urina unor bolnavi cu GNA, care injectat intraperitoneal la animale reproduce boala. Există, astfel, argumente pentru etiologia virală a unor GN. Tareev și Vovsi afirmă chiar prezența unor virusuri nefrotrope specifice, în analogie cu existența streptococilor nefritigeni.

Foarte disputată a fost și este încă problema patogeniei GN. Lindemann (1900) a realizat experimental prima nefrită nefrotoxică. A fost urmat de Pearce (1903), Bell (1919) ș.a. Cei care au adus însă o contribuție substanțială la elucidarea patogeniei GN prin modelele lor experimentale au fost Masugi (1933—1935) și Cavelti (1943—1945). Mecanismul imunologic al GN, demonstrat de localizarea imunoglobulinelor, complementului și fibrinogenului la nivelul glomerulilor, a fost susținut experimental la animale de Mellors și Ortega (1956), iar la om de Earle și Good.

Tratamentul cu penicilină al infecțiilor acute și de focar a asigurat profilaxia GN și parțial tratamentul curativ al acestora.

De la descripția lui Bright, pînă în jurul anului 1960 cunoștințele asupra GN au evoluat puțin. Este adevărat că au fost izolate diverse tablouri clinice, că au fost descrise marile sindroame fiziopatologice, dar leziunile glomerulare rămîneau foarte imprecise, mecanismele patogenice erau controversate și perspectivele terapeutice decurgînd din acestea cvasinule. Această situație s-a schimbat brusc în cîțiva ani grație unei serii de progrese tehnice. Introducerea biopsiei renale din 1960 a permis studiul sistematic al leziunilor glomerulare într-un stadiu precoce. Fragmentele de parenchim renal recoltate au putut fi explorate prin tehnici valoroase:

— colorații specifice, ca impregnarea argentică (Jones), colorarea cu tricrom, cromotrop;

— tehnici de imuno-histochimie prin marcarea imunoserurilor cu fluorocromi sau cu peroxidază, cu ajutorul cărora se evidențiază prezența la nivelul glomerulului a factorilor implicați în reacția imunitară (imunoglobuline, fracțiuni ale complementului, antigen specific, fibrină și derivați);

— microscopia electronică a izolat o serie de leziuni elementare;

— imunologia și biochimia au efectuat:

- studiul complementului și a fracțiunilor sale, detectarea anticorpilor specifici, a unor antigene și a complexelor imune circulante;
- analiza dinamică a comportamentului imunitar al bolnavilor;
- studiul biochimic al diverselor componente ale glomerulului, contribuind la cunoașterea naturii și compoziției membranei bazale glomerulare.

Aceste cercetări, pe lîngă îmbogățirea cunoștințelor asupra mecanismelor implicate, au dus la o dezmembrare a diverselor NG. Au fost izolate mai multe entități anatomice, definite prin anomalii lezionale particulare, cu unele caractere clinice, biologice și îndeosebi imunologice precise, cu un profil evolutiv și un prognostic bine definit și, mai ales, cu indicații terapeutice corespunzătoare.

Clasificare. Cadru nosologic. Încercările de clasificare a NG avînd la bază diferite criterii: anatomo-clinice, etiologice, histopatologice sau imunologice s-au dovedit nesatisfăcătoare. Eșecul acestor tentative s-a datorat unei serii de factori:

— cunoștințe insuficiente asupra etio-patogeniei;

— lipsa corelației dintre aspectul clinic și cel histopatologic;

— evoluția rapidă a unor forme care din stadiul acut trec în cronicitate;

— diverse etiologii pot produce același tablou morfologic.

Cu toate progresele realizate în domeniul nefropatiilor glomerulare, nu există în prezent o clasificare unanim acceptată, pe deplin satisfăcătoare. Clasificările NG au variat în raport cu criteriul folosit. Astfel, în raport cu *etiologia* au fost deosebite glomerulonefrite (GNF) *primitive* și *secundare*.

GNF primitive sînt cele în care în anamneza bolnavului nu poate fi pus în evidență nici un factor etiologic apărînd ca manifestare unică. GNF secundare apar ca o consecință a unui factor infecțios, toxic, alergic sau în cadrul unei boli generale, tabloul clinic fiind mascat de boala de fond.

Din punct de vedere al întinderii leziunilor, GNF pot fi *difuze* și *focale și segmentare*. GNF difuze presupun lezarea tuturor glomerulilor în timp ce GNF focale și segmentare implică lezarea numai a unor glomeruli sau a unor zone din glomeruli.

Dacă se ia drept criteriu de clasificare cel *evolutiv*, atunci GNF pot fi sistematizate în GNF *acute, subacute și cronice*.

Folosind criteriul imunologic, nefropatiile glomerulare se clasifică astfel:

Clasificarea imunologică a N.G.

	I. NG prin anticorpi antimembrană bazală glomerulară	II. NG prin complexe imune circulante solubile
Mecanism	Anticorpi (IgG sau IgM) dirijați contra membranelor bazale ale capilarelor glomerulare (hetero- sau autoanticorpi)	Anticorpi (IgG) dirijați contra unor antigene diverse, nu obligatoriu glomerulare: — Antigene endogene (ADN, tireoglobulină etc.) — Antigene exogene (virale, bacteriene, parazitare, tumorale)
Morfologie:		
1. Microscopie optică	GN proliferativă difuză, adesea cu proliferare extracapilară	a) NG cu depozite extramembranoase b) GN proliferative acute cu *humps* c) GN de tip membranoproliferative
2. Imunofluorescență	Depozite liniare, continue, dispuse în tot lungul pereților capilari, conținînd IgG (anticorpi) și fracțiuni ale C (C_3 etc.)	Depozite în grămezi de mărime variabilă, dispuse în lungul pereților capilari. Conțin Ig (anticorpi, în principal IgG), fracțiuni ale C (C_3 etc.) și antigenul (rareori identificat).

3. Microscopie electronică	Depozite liniare, mai mult sau mai puțin groase, situate între citoplasma celulei endoteliale și membrana bazală	Depozite electronic dense, situate în afara MBG coafate de pedicelele celulare epiteliale
Elemente de diagnostic	Detectarea anticorpilor anti MBG circulanți — problema Ag responsabile — metode radioimunologice	— Detectarea complexelor imune circulante — Studiul complementului și al fracțiunilor sale — Încercarea caracterizării Ag responsabile
Modele experimentale	— GN Masugi (heteroimună) — GN Steblay (autoimună)	— GN din boala serului: acută și cronică — GN Heyman — GN spontane animale (șoareci NZB, NZW — complexe ADN — anti-ADN)
Patologie umană	— Sindrom Goodpasture — GN rapid progresivă — GN cronică (unele) — GN pe rinichiul transplantat (5—10%)	— GN acută poststreptococică — GN din crioglobulinemiile mixte — GN din: LED, endocardită, bacteriană subacută, paludism, boala serului — GN pe rinichiul transplantat (90—95%)

Autorii germani folosesc o clasificare pentru orientarea practică imediată:

Clasificarea glomerulonefritelor (citată de E. Renner)

I. GN acută (GN endocapilară)

II. GN rapid progresivă (GN intra- extracapilară)

III. GN cronică:

a) Cu proteinurie masivă:
- — GN cu proliferare minimă *(minimal changes nefropathy)*
- — GN perimembranoasă (GN extramembranoasă)
- — GN focal-sclerozantă
- — GN membrano-proliferativă
- — GN mezangio-proliferativă (rar cu proteinurie masivă, frecventă la tineri)

b) Cu manifestări urinare oligosimptomatice (hematurie cu proteinurie redusă sau absentă):
- — GN mezangio-proliferativă, incorporată în așa-zisa nefrită IgA
- — GN cronică progresivă

IV. GN ca boală de însoțire în:
- — LED
- — vasculite

- granulomatoză Wegener
- sindrom Goodpasture
- sindrom Henoch-Schönlein
- sarcoidoză
- lipodistrofie parţială.

Recent, a fost elaborată de către OMS o altă clasificare a nefropatiilor glomerulare.

Clasificarea glomerulopatiilor (clasificare OMS, 1982).

Leziunile glomerulare principale

I. *Glomerulopatii primare (GN)*

  A. Modificări glomerulare minimale
  B. Glomerulopatii focale-segmentale
  C. Glomerulonefrite difuze (GN)
    1. GN membranoase
    2. GN proliferative:
      - GN mezangial proliferative
        - GN endocapilar proliferative
        - GN membrano-proliferative (mezangio-capilare): tip 1, tip 2
      - GN cu depozite intramembranoase groase (GN membrano-proliferative tip 2)
        - GN extracapilare
    3. GN sclerozantă
  D. Glomerulonefrite neclasificabile

II. *Glomerulonefrite în boli de sistem*

- LED
- Purpura Schönlein-Henoch
- Boala Berger (glomerulonefrită IgA)
- Sindromul Goodpasture
- Infecţii sistemice:
  - septicemii
  - endocardită bacteriană
  - nefrită de *shunt*
  - sifilis
- Nefropatii parazitare (malarie, schistosomiază, strongiloidoză).

III. *Modificări glomerulare în boli vasculare*

- Periarterita nodoasă
- Granulomatoza Wegener
- Microangiopatia trombotică:
  - Sindromul hemolitic-uremic
  - Purpura trombotică-trombocitopenică
- Tromboza glomerulară (coagulare intravasculară)
- Nefroscleroza benignă
- Nefroscleroza malignă
- Sclerodermia

IV. *Modificări glomerulare în boli metabolice*

- Glomeruloscleroza diabetică
- Amiloidoza
- Nefropatia prin disproteinemii:

    - Mielomul multiplu
    - Boala Waldenström
    - Crioglobulinemia
- Nefropatia din hepatopatii
- Nefropatia din siclemie
- Nefropatia din cardiopatiile congenitale cianogene și hipertensiunea pulmonară.

V. *Nefropatii ereditare*
- Sindromul Alport
- Hematuria recurentă benignă:
    - Sindromul membranelor bazale subțiri
- Sindromul unghie-rotulă (onico-osteodisplazia ereditară)
- Sindromul nefrotic congenital (tip finlandez)
- Scleroza mezangială difuză
- Boala Fabry și alte lipoidoze.

VI. *Alte glomerulopatii*
- Nefropatia preeclamptică
- Nefrita de iradiere

VII. *Rinichiul de stadiu final*

VIII. *Modificările glomerulare în rinichiul transplantat*

Leziunile glomerulare asociate (adăugate — caracterizante) Focale sau difuze:

a) Proliferare segmentală mezangială/endocapilară
b) Hialinoză segmentală
c) Scleroză segmentală
d) Necroză segmentală
e) Anomalii segmentale de perete capilar
f) Tromboza capilară
g) Sinechie floculo-capsulară
h) Semilune celulare și/sau fibro-celulare
i) Scleroză globală
j) Infiltrație leucocitară
k) Depozite subepiteliale
l) Depozite transmembranoase și intramembranoase
m) Depozite subendoteliale
n) Depozite mezangiale.

Leziuni neglomerulare:

a) Modificări vasculare
b) Modificări tubulare
c) Modificări interstițiale.

Clasificarea cea mai utilizată astăzi îmbină criteriile *morfopatologice, etiologice și evolutive* și este cea mai utilă pentru practică.

Clasificarea nefropatiilor glomerulare în raport cu criteriile etiologice, morfologice și evolutive

I. *Glomerulonefrite acute*

A. Glomerulonefrite difuze acute (GNDA):
1. GNDA poststreptococică
2. GNDA infecțioase nestreptococice

3. GNDA virotice
4. GNDA toxic-alergice

B. Glomerulonefrite acute focale și segmentare (GNF)

II. *Glomerulonefrita difuză subacută (GNDS).*
(GNF subacută, malignă, rapid progresivă)

III. *Glomerulonefrite cronice (GNFC)*

A. Nefropatii glomerulare primitive:
1. NG cu leziuni minime
2. Glomeruloscleroza focală și segmentară
3. Glomerulonefrita extramembranoasă
4. Glomerulonefrita membrano-proliferativă:
   a) cu depozite endomembranoase
   b) cu depozite intramembranoase
5. Glomerulonefrita cu depozite mezangiale de IgA
6. Alte forme de NG primitive

B. Nefropatii glomerulare cronice secundare:
1. GNC poststreptococică
2. NG cronice secundare uncr boli generale:
   a) Nefropatia diabetică
   b) Amiloidoza renală
   c) Nefropatia lupică
   d) Nefropatia gravidică
   e) Nefropatia din poliarterita nodoasă
   f) Nefropatia din sindromul Wegener
   g) Nefropatia din purpura Henoch-Schönlein
   h) Nefropatia din endocardita lentă
3. Sindromul Goodpasture
4. NG din microangiopatia trombotică Moschowitz
5. NG din sindromul hemolitic-uremic
6. NG de *shunt*
7. NG cronice ereditare: sindromul Alport.

Patogenia nefropatiilor glomerulare. O problemă intens studiată în nefrologia modernă este cea a mecanismelor patogenice ale NG. Unele dintre acestea sînt actualmente bine cunoscute și par să fie cele mai frecvente: mecanismele imunitare cu reacțiile inflamatorii și trombotice care rezultă din ele. Altele sînt încă imprecise și rolul lor rămîne incomplet definit: anomalii biochimice, anomalii de origine vasculară și poate unele mecanisme toxice.

A. Patogenia imunitară a nefropatiilor glomerulare. Tehnicile imunologice moderne au demonstrat într-un număr mare de cazuri, intervenția fenomenelor imunitare. Două mecanisme elementare principale sînt incriminate:

— nefropatia glomerulară prin anticorpi antimembrană bazală glomerulară (MBG), realizînd o reacție imunitară „citotoxică“ (reacție de hipersensibilitate de tip II);

— nefropatia glomerulară prin formarea de complexe imune circulante, realizînd o reacție de hipersensibilitate de tip III.

Nu se cunosc nefropatii glomerulare legate de o reacție imunitară de tip I (anticorpi reaginici, IgE) sau de o reacție imunitară de tip IV (imunitate mediată celular).

Elucidarea mecanismelor imunitare a fost posibilă grație studierii NG experimentale și a NG spontane la animale, a examinării țesutului renal în imunofluorescență și microscopie electronică, a folosirii tehnicilor imunologice și imunohistochimice.

Nu vom intra în amănunte, această problemă fiind prezentată pe larg în capitolul de „Imunopatologie a rinichiului". Cîteva date esențiale trebuie însă subliniate. Astfel, răspunsul imun poate determina apariția unei NG prin producerea de anticorpi anti MBG și de anticorpi capabili să reacționeze cu antigeni neglomerulari (endo- sau exogeni) în circulație, ducînd la formarea de complexe imune care sînt apoi reținute în peretele capilar. Reacția imună, în ambele mecanisme, este concentrată la nivelul glomerulilor, unde realizează o inflamație cu ajutorul unor mecanisme intermediare, dintre care complementul și polimorfonuclearele joacă un rol principal. Indiferent de mecanismul imun implicat, tipul de NG realizat este în funcție de intensitatea reacției antigen-anticorp, de felul și cantitatea mecanismelor .intermediare (mediatorilor) asociate. Diferențierea intervenției celor două mecanisme se face pe baza caracterelor morfologice și imunohistochimice ale leziunilor glomerulare:

— În primul tip, anticorpii anti MBG și complementul au în imunofluorescență o dispoziție liniară continuă de-a lungul versantului intern al membranei bazale.

— În al doilea tip, complexele antigen-anticorp și complementul se acumulează sub forma unor depozite fin granulare sau mai grosolane cu dispoziție discontinuă de-a lungul versantului extern al membranei bazale.

În ambele tipuri, în microscopia electronică se pot evidenția depozite de material conținînd imunoglobuline, complement, fibrinogen și eventual alte proteine plasmatice la nivelul lumenului capilar, în regiunea subendotelială și mezangială.

1. *Mecanismele imunitare de bază. Nefropatii glomerulare prin anticorpi anti MBG.*

a) Modele experimentale: asemenea NG se obțin suscitînd formarea de anticorpi anti MBG.

În tehnica lui Masugi, anticorpii anti MBG sînt heterologi: se utilizează două specii de animale (A și B), din care una (A) fabrică anticorpi (ser antirinichi sau ser nefrotoxic) contra structurilor antigenice ale MBG din specia B. Injectarea acestui ser anti MBG la un animal din specia B determină o GN proliferativă.

În tehnica lui Steblay, extracte autologe sau izologe de MBG amestecate cu adjuvant Freund sînt introduse direct la animalul de experiență, la care apar, după un număr de injectări, autoanticorpi anti MBG.

Originea imunitară a leziunilor în ambele tipuri experimentale este atestată de modificările complementului seric și de datele de imunofluorescență.

b) Glomerulonefritele umane: GN prin anticorpi anti MBG sînt rare la om (cel mult 5% din cazuri). Este vorba în principal de: sindromul pneumorenal Goodpasture și de unele GN subacute (rapid progresive).

Nefropatii glomerulare prin complexe imune circulante.

a) Modele experimentale: în acestea, anticorpii sînt dirijați împotriva unor antigene de natură foarte diferită, fără relație cu MGB (proteine, străine, tireoglobuline, unele virusuri, chiar antigene tubulare autologe injectate cu un adjuvant Freund):

— Dacă se folosesc proteine străine (albumină bovină serică, de exemplu), după o stimulare antigenică unică și masivă, se elaborează anticorpi specifici, conducînd la formarea complexelor imune solubile (după circa 7—12 zile); se produce o boală serică acută, cu atingere articulară și renală (GN proliferativă endocapilară) și scăderea complementului seric. Evoluția spontană este favorabilă dacă stimularea antigenică rămîne unică. Dacă stimularea antigenică este reînnoită, astfel încît antigenele să rămînă în ușor exces în raport cu anticorpii, complexe imune solubile se formează în mod prelungit și se depun fie în mezangiu, fie îndeosebi pe versantul extern al membranelor bazale, realizînd o GN cronică cu depozite mezangiale sau îndeosebi extramembranoase.

— Glomerulonefrita experimentală Heyman este obținută la șobolan prin extracte de rinichi omolog, amestecate cu adjuvant Freund, ceea ce declanșează apariția de autoanticorpi specifici și determină formarea de complexe imune.

Atingerea glomerulară în acest caz este legată de prezența în peretele capilarelor glomerulare (în mezangiu sau în afara MBG) de depozite formate din complexe antigen-anticorpi solubile, care se fixează în capilarele glomerulare, fără să existe obligatoriu afinitate între antigen și parenchimul renal. Cauzele localizării complexelor antigen-anticorpi în capilarele glomerulare sînt puțin cunoscute:

— Complexele imune sînt în general fagocitate și distruse de sistemul macrofagic (din care fac probabil parte celulele mezangiale). Ele pot deveni patogenice și să se depună în diverse țesuturi, fie cînd se formează în foarte mare cantitate, depășind capacitatea sistemului macrofagic, fie cînd acest sistem este deficient.

— Mărimea complexelor formate joacă un rol important. Complexele de talie relativ mică traversează membrana bazală și se depun în afara acesteia, sub celula epitelială. Complexele de talie mare nu traversează membrana bazală și se depun în mezangiu și/sau înăuntrul membranei bazale.

— Intervin de asemenea factori mecanici. Se poate împiedica sau atenua depozitarea complexelor modificînd condițiile de presiune în interiorul capilarelor glomerulare, de exemplu, prin strictura parțială a unui ureter sau prin ligatura parțială a unei artere. Complexele nu mai sînt atunci decelate de partea stenozată, dar sînt prezente de partea indemnă.

— Modificări locale ale permeabilității capilare, secundare apariției de substanțe vasoactive, joacă de asemenea un rol important. Complementul activat de complexele imune posedă o putere anafilatoxinică și chimiotactică, cu atracție leucocitară și, secundar, apariția de enzime lizozomale și de substanțe vasoactive (histamină, bradikinină). IgE specifice fixate de bazofile par să joace și ele un rol; contactul lor cu antigenul este urmat de o degranulare a bazofilelor, cu apariția de produși capabili să crească permeabilitatea capilară.

b) Glomerulonefritele umane: GN prin complexe imune circulante sînt mult mai frecvente (circa 95% din cazuri). Se cunosc: NG cu proliferare endocapilară pură (GN acute streptococice, de exemplu), NG cu depozite extramembranoase, unele GN cu evoluție cronică (cum sînt GN membrano-proliferative). Antigenul la om este raportat numai într-un număr redus de afecțiuni (tabelul 5.1).

Glomerulonefrite spontane la animale sînt întîlnite la șoarecii din rasa NZB și hibridul NZB/W prezintă ereditar o boală autoimună asemănă-

Tabelul 5.1

Afecțiuni produse la om prin complexe imune
(după Wilson și Dixon, 1974)

	Antigeni exogeni
Proteine serice străine, droguri	Boala serului
Antigen streptococic	GN poststreptococică
Antigen stafilococic	*Shunt*-urile arteriovenoase infectate
Enterococul	Endocardita bacteriană subacută
Antigenul plasmodiului *malariae*	NG din malaria cvartă
Antigenul Australia	Hepatita
Antigenul Oncornavirus	Leucemie — limfoame
Antigenul rujeolic	Panencefalita sclerozantă subacută
	Antigeni endogeni
Antigen nuclear	Lupus eritematos diseminat
Tireoglobulina	Tiroidita
Antigeni tubulari renali	GN membranoasă cu anemie cu hematii în seceră (3 cazuri în Japonia)
Antigen carcinoembrionar Ig?	Carcinomul de colon
	Crioglobulinemia

Tabelul 5.2

Infecții cauzatoare de GN cu complexe imune

Dovada precisă	Dovada incertă
Sifilis Endocardită: — Stafilococ auriu — Streptococ viridans — Cultură negativă — Alte *Shunt*-uri ventriculoatriale infectate: — *Stafilococcus albus* — *Corynebacterium bovis* Osteomielita Malarie cvartă Malarie falciparum Toxoplasmoza Rubeola cu panencefalită subacută sclerozantă Hepatita B Rujeola	*Diplococcus pneumoniae* *Salmonella typhi* *Yersinia enterocolitica* *Escherichia coli* *Klebsiella pneumoniae* *Pseudomonas* *Protelus mirabilis* *Lepră* Tuberculoza Micoplasme *Candida parapsilosis* Schistosomiaza Filariaza Virusul Epstein-Barr Adenovirusuri Oreion Varicela Mononucleoza infecțioasă Virusul 9 ECHO Virusul B Coxsackie Virusul Citomegalic Febra Denga

toare LED uman). În cadrul acesteia apare o GN proliferativă cu depozite endo- și extramembranoase formate dintr-un antigen, AND și anticorpi anti-ADN. Rolul unei infectări cu virusul Gross este demonstrat. Este vorba deci de o boală autoimună de natură genetică în care o viroză cronică joacă un rol esențial.

Boala vizonului aleutin are caractere asemănătoare: ea este determinată genetic și include o infecție virală cronică specifică. Boala este legată de depozitarea în capilarele glomerurale de complexe imune formate din virusul responsabil și anticorpii antivirali specifici.

Un proces identic a fost descris la șoarece (GN prin virusul coriomeningitei limfocitare), la cal (anemia ecvină infecțioasă) și probabil în unele GN spontane la cîine.

La animale deci, NG cronice cu depozite de complexe formate din IgG, C_3 și antigen viral pot fi legate de viroze cronice. Situația imunitară particulară realizată prin exces de antigen în raport cu anticorpii este cea care produce boala. Acest fapt de observație, extrem de important, a determinat și cercetarea la om a existenței unor fenomene identice. Deja a putut fi stabilită responsabilitatea unor virusuri, cum este antigenul HB_S.

Depozitarea în doi timpi a complexelor imune. S-au descoperit relativ frecvent complexe imune depuse în țesuturi, în timp ce în ser erau greu de pus în evidență. După date experimentale recente, antigenul ar putea fi captat singur de țesuturi, apoi secundar, cuplat cu anticorpi. Un asemenea mecanism fundamental, diferit de teoria complexelor imune solubile, ar putea fi incriminat în unele NG cronice, chiar în LED.

2. Mecanismele intermediare (mediatorii) de producere a leziunilor glomerulare. Leziunile glomerulare pot fi legate de rolul nociv direct al unor imunoglobuline. Cel mai adesea însă reacția antigen-anticorpi nu exercită decît indirect acest rol patogen. Ea declanșează intrarea în acțiune a mai multor sisteme intermediare care sînt la originea unor reacții inflamatorii, trombotice sau necrotice. Aceste mecanisme intervin succesiv sau simultan. Ele sînt:

a) Activarea complementului seric
b) Intervenția polinuclearelor și limfocitelor
c) Activarea trombocitelor
d) Eliberarea de amine vasoactive și de kinine
e) Fenomenele de coagulare intraglomerulară.

a) Activarea complementului seric joacă un rol esențial, demonstrat de:

— prevenirea posibilă a unor GN experimentale prin decomplementare;

— punerea în evidență în NG experimentale și umane a unor modificări ale diverselor fracțiuni ale complementului seric;

— prezența în leziunile glomerulare de depozite cuprinzînd una sau mai multe fracțiuni ale complementului seric.

Activarea complementului seric se face prin două căi diferite: calea clasică și calea alternă.

— Calea clasică (calea completă de activare): activarea complementului seric este declanșată de complexele antigen-anticorpi, printr-o reacție de cascadă care conduce la activarea C_3.

— Calea alternă (activarea directă a factorului C_3) este independentă de primii factori ai complementului. Această cale nu este obligatoriu tributară prezenţei complexelor imune (se mai numeşte activarea neimună a complementului).

Activarea directă a factorului C_3 poate fi declanşată de: properdină, polizaharide bacteriene, insulină, endotoxine, agregate de imunoglobuline, prin intermediul unei proteine numită „C_3 proactivator" (C_3PA). În GN parietoproliferativă fracţiunea C_3 este scăzută; această hipocomplementemie, traducînd o activitate anticomplementară, ar fi produsă de *C_3-nephritic-factor* (C_3NeF), activat de C_3PA.

Activarea complementului are drept consecinţă apariţia unor activităţi biologice importante:

— formarea de substanţe cu acţiune proinflamatorie (cu creşterea permeabilităţii capilare şi aflux de polinucleare);

— declanşarea de fenomene de coagulare fie direct, fie prin intermediul trombocitelor (acestea eliberează, de asemenea, factori proinflamatori);

— fenomenul de liză tisulară (proprietăţi citolitice ale complementului);

— modificarea condiţiilor de solubilitate a complexelor circulante pe care se fixează;

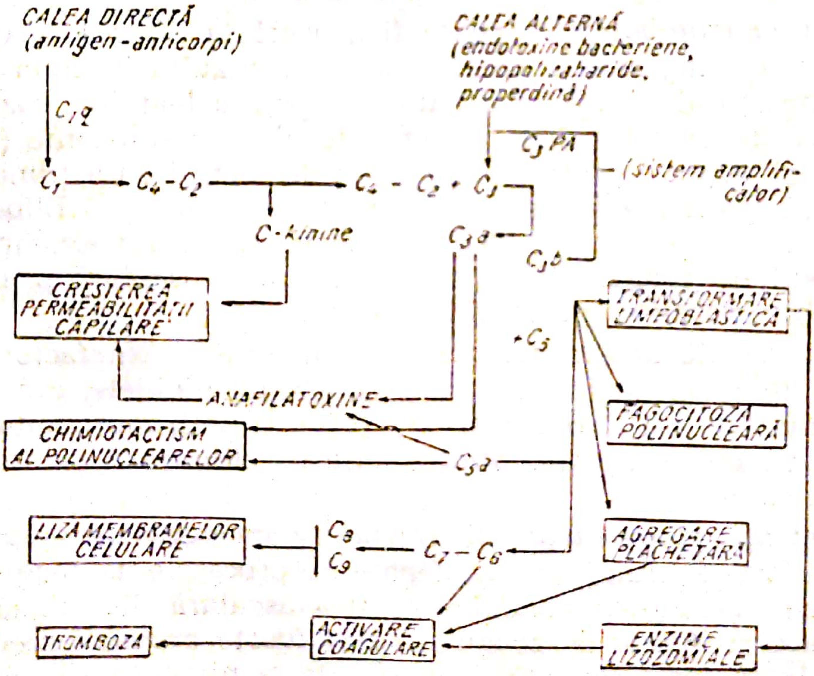

CALEA DIRECTĂ
(antigen-anticorpi)
CALEA ALTERNĂ
(endotoxine bacteriene,
hipopolizaharide,
properdină)
C_1q
C_3PA
C_1
C_4-C_2
$C_4-C_2+C_3$
(sistem amplificator)
C-kinine
C_3a
C_3b
CRESTEREA PERMEABILITĂŢII CAPILARE
$+C_5$
TRANSFORMARE LIMFOBLASTICĂ
ANAFILATOXINE
FAGOCITOZA POLINUCLEARĂ
CHIMIOTACTISM AL POLINUCLEARELOR
C_5a
LIZA MEMBRANELOR CELULARE
C_8
C_9
C_7-C_6
AGREGARE PLACHETARĂ
TROMBOZA
ACTIVARE COAGULARE
ENZIME LIZOZOMIALE

Fig. 5.1. Schema secvenţelor reacţiilor sistemului complementar şi principalele activităţi biologice rezultînd din aceste reacţii (după Lagrue, Sobel, Bernard).

— modularea activităţii fagocitare a ţesuturilor sau a celulelor circulante (fig. 5.1).

b) *Rolul polinuclearelor şi limfocitelor.* Factorii chimiotactici de origine complementară atrag şi fixează polinuclearele în interiorul lumenului capilar, în lungul citoplasmei endoteliale și în contact cu MBG. Polinuclearele au aici o triplă acțiune:

— fagocitează complexele imune esențiale;

— eliberează enzime lizozomale (protează, catepsină), care exercită asupra MBG o acțiune litică (liză și rupturi ale MBG), modificîndu-i permeabilitatea;

— eliberează din citoplasma lor numeroase substanțe cu acțiune proinflamatorie și procoagulantă (histamină, serotonină, proteine vasoactive, kinine etc.).

Prin aceste acțiuni polinuclearele amplifică reacția inflamatorie inițială.

Polinuclearele bazofile intervin după fixarea de IgE pe receptorii lor membranari. Contactul cu antigenul declanșează degranularea bazofilelor cu:

— eliberare de substanțe proinflamatorii (de exemplu histamină);

— apariția de substanțe care declanșează agregarea plachetară *(platelet activating factor)* și simultan secreția de substanțe vasoactive de origine plachetară (Benveniste).

Limfocitele și îndeosebi limfocitele T acționează la distanță prin secreția de limfokine. În unele NG cu proteinurie intensă, limfocitele eliberează o substanță de natură proteină capabilă să crească permeabilitatea capilară, ceea ce ar explica în parte proteinuria.

c) *Activarea trombocitelor* poate fi consecința directă a reacției antigen-anticorp, a complexelor imune; ea poate rezulta indirect din activarea complementului și din degranularea polinuclearelor bazofile. Activarea lor are drept consecință secreția de diverse substanțe (dintre care o substanță cu acțiune proinflamatorie) și de factori cu acțiune procoagulantă, ceea ce favorizează fenomenele trombotice *in situ*. Eliberarea constituenților plachetari crește așadar permeabilitatea vasculară, influențează procesul de coagulare și produce leziuni vasculare prin organizarea de trombi umorali și modificări ischemice.

d) *Eliberarea de amine vasoactive și de kinine*. Un factor important ca mediator în procesul inflamator îl constituie kininele, care acționează asupra permeabilității capilarelor și contractilității musculaturii netede. Kininele sînt substanțe polipeptidice care se eliberează printr-un sistem de reacții în cascadă.

e) *Importanța fenomenelor de coagulare intravasculară diseminată și intraglomerulară*. Leziunile renale legate de procesele de coagulare pot fi: leziuni renale cauzate de coagularea intravasculară diseminaă și leziuni renale în care procesele de coagulare sînt foarte probabil secundare mecanismului imunologic sau altor procese de la nivelul capilarelor glomerulare.

— Leziunile renale cauzate de coagularea intravasculară diseminată se caracterizează printr-o tromboză a capilarelor glomerulare cu ocluzia lumenului capilarelor și necroză ischemică capilară. Se observă mai frecvent în șocul endotoxinic, decolarea prematură a placentei, sindromul hemolitic-uremic, purpura trombotică trombocitopenică, eclampsie și fenomenul de rejet al grefei renale. Procesul de coagulare intravasculară diseminată (CIVD) poate fi consecința unei hemolize intravasculare, iar prezența acestei anemii hemolitice constituie un indicator diagnostic al CIVD.

— Leziunile în care procesele de coagulare sînt intraglomerulare, secundare sau nu mecanismelor imunologice: în marea majoritate a GN umane se observă constant fenomene de coagulare; ele reprezintă un aspect al coagulării intravasculare localizate la nivelul glomerulului. Depozitarea de fibrină sau material fibrinoid are loc în interiorul anselor glomerulare.

Fibrina intraglomerulară este un factor important în geneza și mai ales în peristența și agravarea leziunilor. Depozitele de fibrină amplifică local reacția inflamatorie din cauza reacției macrofagice pe care o produc. Cînd depozitele de fibrină sînt importante, procesele de liză nu mai sînt suficiente; apare atunci o reacție fibroasă, factor de distrucție a glomerulului. Astfel, fenomenele de tromboză intraglomerulară joacă un rol esențial în evoluția leziunilor glomerulare.

La baza fenomenelor de coagulare intraglomerulară observate în majoritatea NG stau mecanismele imunologice. Uneori, însă, mecanismul imunitar nu este dovedit. Coagularea intraglomerulară, indusă prin reacția antigen-anticorp sau prin complexele imune circulante, este consecința directă a activității complementului, activării plachetelor și activării factorului Hageman (factorul XII). S-au demonstrat următoarele mecanisme:

- complexele imune pot activa direct factorul Hageman;
- activarea plachetelor suscită apariția de factori procoagulanți (în particular factorul III plachetar);
- unele fracțiuni ale complementului (C_6) pot avea o acțiune procoagulantă directă.

Din cele prezentate reiese că în patogenia majorității NG intervin mecanisme imunitare de bază (anticorpi anti MBG și complexe imune solubile) și mecanisme intermediare (îndeosebi sistemul complementului celulele sanguine și fenomenele de coagulare intraglomerulară) (fig. 5.2)

Diversele sisteme mediatoare sînt comune ambelor tipuri de reacții imunitare și pot fi deci declanșate fie de anticorpi anti MBG fie de complexe imune circulante. Toate acestea explică unele caractere ale leziunilor glomerulare:

- stimuli antigenici diferiți pot da reacții tisulare identice și pot duce la aceleași aspecte lezionale;
- stimuli identici pot duce la leziuni diferite, în raport cu sistemele mediatoare intrate în joc și cu tipul de răspuns imunitar al organismului.

Constituția genetică a bolnavului intervine în tipul și calitatea răspunsului anticorpic, în sensibilitatea la agenți infecțioși, în capacitatea fagocitară și în producția de mediatori. Factorul genetic explică existența de NG familiale, prezența NG în cursul unor deficite ereditare de componenți ai complementului, frecvența crescută a unor grupe tisulare (HLA) la bolnavi cu unele forme de NG.

Unele cercetări actuale încearcă să răspundă la problemele litigioase legate de cele două tipuri de reacții imunitare.

- În reacția imunitară cu anticorpi anti-MBG, mecanismul apariției autoanticorpilor nu este cunoscut. Natura situsurilor antigenice din MBG rămîne încă imprecisă; ele par să fie de natură glicoproteică. Se bănuiește un rol posibil al glicopeptidelor conținînd unități dizaharidice (Mahieu). S-a demonstrat că există reacții antigenice încrucișate între MBG și alte țesuturi sau unele bacterii. Imunoseruri anti MBG pot fi de asemenea obținute plecînd de la extracte de țesuturi bogate în capilare (plămîn, placentă) și extracte de perete al unor streptococi hemolitici. Apariția autoanticorpilor pare să țină de două mecanisme:

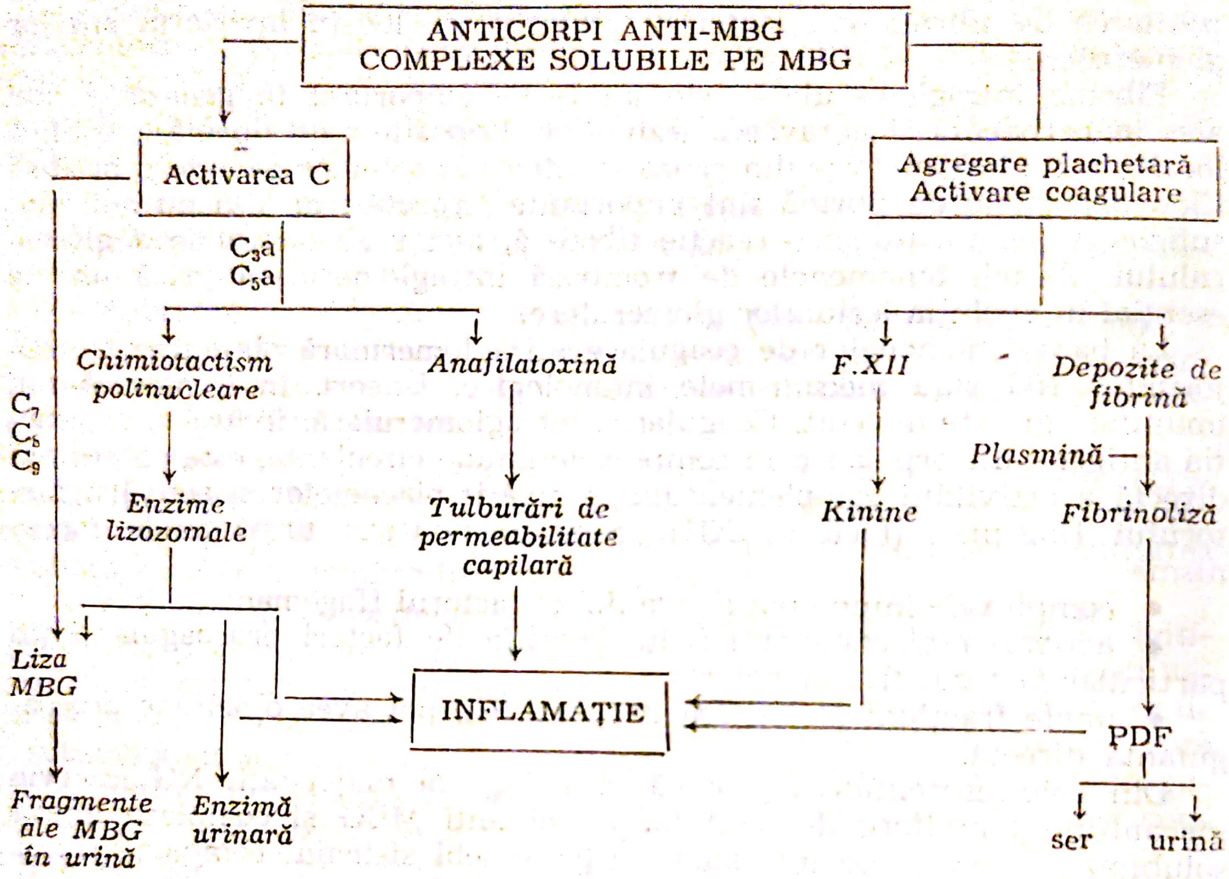

ANTICORPI ANTI-MBG
COMPLEXE SOLUBILE PE MBG
Activarea C
Agregare plachetară
Activare coagulare
C_3a
C_5a
C_7
C_8
C_9
Chimiotactism polinucleare
Anafilatoxină
F.XII
Depozite de fibrină
Plasmină
Enzime lizozomale
Tulburări de permeabilitate capilară
Kinine
Fibrinoliză
Liza MBG
INFLAMAȚIE
PDF
Fragmente ale MBG în urină
Enzimă urinară
ser
urină

Fig. 5.2. Mecanismul leziunilor imunologice ale capilarelor glomerulare (după Lagrue, Sobel, Bernard).

• • fie modificarea unor proteine tisulare ca urmare a unei agresiuni bacteriene, toxice sau de altă natură și apariția de anticorpi dirijați în același timp contra acestei proteine modificate și contra proteinei normale;

• • fie existența de reacții antigenice încrucișate între unii germeni (în particular streptococul hemolitic) și glicoproteine ale MBG. În aceste condiții, anticorpi apăruți în cursul unei infecții bacteriene ar fi de asemenea anticorpi citotoxici dirijați contra unei structuri tisulare, declanșînd astfel un proces autoîntreținut.

• În reacția imunitară cu complexe imune intervin probabil numeroși factori:

• • intensitatea formării anticorpilor;
• • natura anticorpilor formați și afinitatea lor;
• • puterea de epurare a sistemului macrofagic;

• • prezenţa de substanţe vasoactive care cresc permeabilitatea capilară şi favorizează depozitarea complexelor în pereţii arteriolo-capilari.

Cronicizarea bolii pare legată de persistenţa stimulării antigenice. Suprimarea contactului cu antigenul permite, dacă leziunile glomerulare nu au ajuns într-un stadiu ireversibil de scleroză, să se obţină vindecarea, cu dispariţia progresivă a depozitelor.

B. Alte mecanisme patogenice neimunitare. Sînt mai puţin bine cunoscute şi mai puţin frecvent implicate decît mecanismele imunitare.

— Acţiuni toxice directe ar putea produce leziuni glomerulare, după cum sugerează nefroza lipoidică experimentală obţinută cu puromicină la şobolan. Toxicele ar acţiona prin inhibiţia unor sisteme enzimatice glomerulare. Un mecanism toxic direct nu a fost încă demonstrat la om.

— Tulburări metabolice, îndeosebi ale glucidelor sau glicoproteinelor, pot sta la originea unor anomalii de sinteză sau de catabolism ale MBG; ele duc la modificări progresive ale MBG, cum se întîmplă în cazul microangiopatiei diabetice.

— Anomalii circulatorii, în particular alterări ale sistemului arterial sau arteriolar intrarenal, pot fi cauza unor anomalii funcţionale, apoi anatomice, ale floculusului glomerular.

În concluzie, patogenia NG primitive este încă insuficient cunoscută. În majoritatea cazurilor leziunile par imputabile unor reacţii imunitare: fie reacţia imunitară cu anticorpi anti MBG (rară) fie, mai frecvent, reacţia imunitară cu complexe imune circulante solubile, legate de antigene de natură variată. Şi alte mecanisme imunitare par posibile: reacţii alergice (rolul IgE) şi anomalii de comportament ale unor populaţii limfocitare. Alături de aceste mecanisme imunitare, ar putea să joace un rol: acţiuni toxice directe, tulburări metabolice, anomalii circulatorii.

SEMIOLOGIA CLINICĂ ŞI PARACLINICĂ A NEFROPATIILOR GLOMERULARE

Studiul clinic şi paraclinic al NG vizează 4 obiective:

1. Precizarea naturii glomerulare a nefropatiei
2. Precizarea tipului histopatologic
3. Stabilirea profilului evolutiv
4. Elucidarea mecanismelor patogenice implicate.

Dintre aceste obiective, primul este esenţial, reprezentînd semiologia glomerulară propriu-zisă şi de aceea va fi analizat în cele ce urmează Celelalte vor fi prezentate la fiecare NG în parte.

Proteinuria este considerată patologică, atunci cînd depăşeşte 0,15 g/24 de ore (0,10 mg/min). Dintre toate semnele glomerulare, acesta este cel mai frecvent. De aceea, se poate exclude o afectare glomerulară dacă lipsesc simultan proteinuria şi hematuria. Interogatoriul trebuie să precizeze circumstanţele de apariţie a proteinuriei şi datele clinice de însoţire.

Compoziţia proteinuriei are importanţă deosebită. Proteinuriile glomerulare conţin întotdeauna în mod predominant albumină, izolată sau asociată în diverse proporţii cu globuline. O proteinurie este numită „selectivă" cînd conţine mai mult de 80% albumină. Absenţa albuminei permite să se excludă, fără excepţie, natura glomerulară a nefropatiei.

Hematuria este frecventă şi se însoţeşte uneori de leucociturie dar, fapt important, aceasta din urmă rămîne inferioară hematuriei. Prezenţa cilindrilor hematici permite să se afirme cu siguranţă originea glomerulară a unei hematurii.

Sindromul nefritic acut (Cameron) se caracterizează prin apariţia brutală a unui ansamblu de semne: oligurie, proteinurie, hematurie, edeme, hipertensiune arterială şi/sau IR. În acest caz edemele nu sînt de natură nefrotică, ele fiind corelate cu supraîncărcarea hidro-sodată. Sindromul nefritic acut poate surveni în două circumstanţe:

— cel mai adesea este expresia unei NG acute (GN proliferativă endocapilară, GN proliferativă extracapilară);

— mai rar, el reprezintă aspectul inaugural şi tranzitoriu al unei NG cronice (GN membrano-proliferativă, NG cu depozite mezangiale de IgA).

Sindromul nefrotic este caracterizat prin asocierea a 3 semne: proteinurie >3,5/24 ore, hipoalbuminemie <30 g/l, hipercolesterolemie >3g/l. Se poate admite schematic că survine un sindrom nefrotic cînd o proteinurie depăşeşte 3,5 g/24 de ore în mod prelungit. Timpul de apariţie a SN este cu atît mai scurt cu cît proteinuria este mai abundentă. Hipoalbuminemia care rezultă este semnul esenţial al SN: ea singură explică majoritatea celorlalte simptome.

Hipertensiunea arterială survine în trei circumstanţe diferite:

— poate fi contemporană semnelor urinare, de exemplu în sindromul nefritic acut;

— poate apărea după mai multe luni sau ani, fără ca semnele urinare să dispară, cum se întîmplă în timpul unei GN membrano-proliferative;

— poate surveni mai mulţi ani după dispariţia semnelor urinare ale unei GN acute, traducînd cronicizarea.

Insuficienţa renală este de tip funcţional (Na urinar < 20 mEq/24 de ore) în majoritatea GN acute poststreptococice. Ea are un caracter organic în 2 circumstanţe:

— *d'emblée* în caz de GN extracapilară (malignă);

— secundar în cursul unei NG cronice.

Explorări paraclinice. Dintre acestea mai importante sînt cele de ordin patogenic şi cele histopatologice. Se practică actualmente determinări ale fracţiunilor complementului (C_3, C_4), dozarea imunoglobulinelor (G, A, M, E), antigenul HBs, crioglobulinele, PDF serici şi urinari. Se mai cercetează: factori antinucleari, anticorpi anti ADN, reacţiile Waaler-Rose şi latex, ASLO, complexe imune circulante.

Se caută antigene implicate în reacţia imunitară (antigene virale: AgHB) parazitare, tumorale (antigen carcinoembrionar), bacteriene, alimentare, eventual pneumalergene; în viitor această explorare se va extinde mult.

Importanţă deosebită se acordă actualmente dozării complementului şi fracţiunilor sale (îndeosebi C_3) şi cercetării produşilor de degradare ai fibrinei (PDF) în glomerulonefrite.

a) *Dozarea complementului și fracțiunilor sale.* O scădere a C seric în GNDA a fost descrisă pentru prima dată de Gunn în 1914. Vaughan și Lange confirmă aceste observații și extind noțiunea de scădere a C în nefritele lupice și în unele SN și GNC. West, apoi Gotoff, în 1965, raportează primele observații de GNC hipocomplementare; astfel, în sînul grupei particulare de GNC primitive există forme caracterizate prin scăderea persistentă a C. Acestea sînt fie GN lupică, fie GN de tip membrano-proliferativ.

Dozarea complementului total și a unora dintre fracțiunile sale (C_3, C_4, C_{1q}) are un mare interes practic:

— pentru diagnostic: în prezența unei nefropatii acute un complement scăzut evocă o GNDA streptococică, iar în fața unei NG cronice un complement scăzut sugerează fie o nefropatie lupică, fie o GN membrano-proliferativă (în particular forma cu depozite dense);

— pentru prognostic:

- într-o GNDA complementul revine la valori normale în 6—8 săptămîni, în formele cu evoluție favorabilă;
- într-o nefropatie lupică complementul permite urmărirea evoluției și îndeosebi efectele tratamentului sub acțiunea căruia trebuie să se observe o creștere a C;
- într-o GN membrano-proliferativă nu există nici o relație aparentă între C, C_3 și evoluție, oricare ar fi terapeuticile utilizate.

b) *Cercetarea PDF în ser și urină.* S-a demonstrat actualmente că PDF urinari provin din liza depozitelor de fibrină intraglomerulare. Glomerulul conține plasminogen și depozitele de fibrină suferă o liză care conduce la formarea de PDF ce apar în urină. Aceasta arată că prezența PDF depinde de 2 factori:

— importanța depozitelor de fibrină;

— prezența unui sistem litic suficient de activ în glomeruli.

Care este originea depozitelor de fibrină? Datele experimentale arată că aceste depozite pot fi consecința unei reacții imunitare și că ele sînt un factor de agravare și de întreținere pentru reacția inflamatorie. Prezența depozitelor de fibrină și detectarea PDF urinari nu permit însă cu certitudine afirmarea originii imune a leziunilor, deoarece orice reacție inflamatorie poate determina o fibrinoformare care este în acest caz o consecință și nu cauza. Într-un caz sau altul, prezența fibrinei constituie un factor agravant și justifică un tratament antitrombotic.

În general, studiul PDF urinari poate servi ca test biologic pentru a decela existența unei CIV localizate în glomeruli și pune indicația unui tratament anticoagulant sau antiagregant plachetar. Studiul variațiilor evolutive ale PDF urinari constituie un element fidel pentru urmărirea efectelor acestor tratamente și precizarea evoluției leziunilor.

Biopsia renală este indispensabilă în majoritatea cazurilor. Se utilizează colorații speciale (tricromi, impregnații argentice, cromotrop R). Date extrem de utile furnizează imunofluorescența și microscopia electronică.

În concluzie, se poate spune că proteinuria, hematuria, hipertensiunea arterială și insuficiența renală sînt manifestări puțin specifice ale NG, cu excepția unor nuanțe semiologice. Din contră, sindromul nefritic acut și sindromul nefrotic sînt practic sinonime cu NG. Anomaliile profilului complementului și ale imunoglobulinelor serice permit uneori să se prezume tipul histopatologic al glomerulopatiei și mecanismul său. Puncția-biopsie renală rămîne în majoritatea cazurilor metoda principală pentru diagnosticul precis.

NEFROPATIILE GLOMERULARE ACUTE

Generalități. NG acute sînt caracterizate prin apariția rapidă a semnelor de suferință renală, cel mai adesea cu o expresie clinică zgomotoasă, la un subiect indemn de orice atingere renală. NG acute reunite într-un sindrom clinic numit „sindrom nefritic acut", remarcabil prin bruschețea sa și adesea prin caracterul său rapid rezolutiv. În unele cazuri această regresiune nu este decît parțială, iar alteori lipsește. Sindromul nefritic acut poate îmbrăca aspecte diferite, de la formele oligoanurice pînă la cele atenuate, chiar asimptomatice. El poate apare izolat clinic sau asociat cu semne extrarenale, fapt ce atestă că nefropatia se integrează într-un proces mai general sau care atinge și alte organe țintă în afară de rinichi.

Sindromul nefritic acut poate apărea sub diverse forme grupate în: tipice și atipice.

— Sindromul nefritic acut tip este constituit din proteinurie, hematurie, oligurie cu edeme și hipertensiune arterială; frecvent se asociază o insuficiență renală. Caracteristica esențială a acestui sindrom este brutalitatea apariției sale.

— Sindroamele nefritice acute atipice sînt reprezentate de: insuficiență renală oligo-anurică, care face dificilă diferențierea dintre nefropatia glomerulară cauzală și o nefropatie tubulo-interstițială acută, de GN pauci- sau asimptomatice, uneori cu sindrom nefritic disociat sau redus la unul din elementele componente (de exemplu, proteinurie izolată, hipertensiune arterială acută izolată).

S-au descris și cazuri de NG proliferative indiscutabile în absența oricărui semn clinic și cu manifestări urinare minime. Asemenea cazuri, fără semne clinice, au fost descoperite prin studii sistematice în cursul infecțiilor streptococice epidemice din colectivitățile de copii. Biopsiile renale arătau însă leziuni glomerulare proliferative, uneori majore.

Aceste studii au arătat deci că leziuni glomerulare importante pot surveni în absența manifestărilor clinice și a anomaliilor sedimentului urinar și chiar în absența unei proteinurii semnificative.

Semnele extrarenale asociate, cînd există, arată că afectarea renală nu este decît unul din elementele unei boli mai generale, atingînd și alte organe în afară de rinichi. Clinic, o valoare particulară o au manifestările cutanate, îndeosebi purpura, articulare sau pulmonare (în special hemoptizii). Constatarea unor asemenea manifestări alături de sindromul nefritic acut evocă o GN secundară.

GN acută postinfecțioasă (îndeosebi poststreptococică) reprezintă cauza cea mai frecventă a sindromului nefritic acut. Alte NG acute pot apărea în cursul unor boli generale; în acest caz, semnele extrarenale caracteristice bolii cauzale sînt aproape întotdeauna prezente și orientează diagnosticul. Asemenea boli sistemice cauzale pot fi: LED, poliarterita nodoasă, granulomatoza Wegener, crioglobulinemiile mixte esenţiale, purpura reumatoidă, endocardita lentă, supuraţii ale *shunt*-urilor A—V.

Etiologia GN proliferative:

I. Boli infecţioase:
  1. GN poststreptococică.
  2. GN nestreptococică:
    a) Bacteriene: endocardita bacteriană, nefrita de shunt, bacteriemia, pneumonia pneumococică, febra tifoidă, sifilisul secundar, leptospiroza.
    b) Virale: hepatita B, mononucleoza infecţioasă, cytomegalovirus, oreion, rujeolă, varicelă, Echo, Coxsackie.
    c) Parazitare: malaria falciparum, toxoplasmoza.
    d) Rickettsiene: tifos exantematic.

II. Boli de sistem: LED, vasculite, purpura Henoch-Schönlein, sindromul Goodpasture, crioglobulinemia mixtă esenţială.

III. Variante: sindromul Guillain-Barré, iradiere, tumoare Wilms, imunizare pentru difterie — Pertussis — tetanos, boala serului.

GLOMERULONEFRITELE DIFUZE ACUTE (GNDA)

GLOMERULONEFRITA DIFUZĂ ACUTĂ POSTSTREPTOCOCICĂ (GNDAPS)

GNDAPS reprezintă un proces difuz proliferativ de natură inflamatorie, localizat la nivelul capilarelor glomerulare. Sinonim: glomerulonefrita proliferativă endocapilară pură.

GNDAPS se întîlneşte relativ rar. Se observă la toate vîrstele, dar cu predilecţie la copii, adolescenţi şi tineri. Este de două ori mai frecventă la bărbaţi decît la femei.

Etiologie. Factorii etiologici ai GNDA sînt: determinanţi şi favorizanţi.

A. Factorii determinanţi. Agentul determinant al GNDAPS este streptococul beta-hemolitic. Din cele 12 grupe ale streptococului beta-hemolitic se consideră că grupele A, C şi G sînt cele mai des întîlnite, îndeosebi grupa A. În cadrul grupei A, au fost descrise 40 tipuri de streptococ. Pe baza studiilor efectuate s-a constatat că tipurile 1, 4, 12, 17, 18, 25, 31 sînt cele mai nefritigene, în special tipurile 12 şi 4. Se admite că tipul 12 este răspunzător de infecţiile streptococice survenite în mici epidemii şi tipul 4 de formele sporadice (Rammelkamp H.C.). Cercetările lui Rammelkamp au arătat că GNDAPS este produsă în 84% din cazuri de streptococul beta-hemolitic A-12 şi mai rar de celelalte tipuri menţionate. Importanţa streptococului beta-hemolitic A-12 confirmă ipoteza lui Rosenow, care susţinea existenţa unei tulpini nefritigene de streptococ.

Există multiple argumente pentru a considera streptococul hemolitic agentul patogen principal al GNDA:

a) *Epidemiologic,* frecvenţa GNDAPS este mai mare în colectivităţi (familie, şcoli, unităţi militare). Unii membri ai colectivului fac angine streptococice, alţii GNDAPS, iar alţii reumatism articular acut. În epidemiile streptococice participarea renală este întîlnită numai la circa 10% din cazuri, ceea ce presupune existența unei „predispoziții“.

b) *Clinic*, bolile care preced GNDAPS au etiologie sigur streptococică (angină, amigdalită, scarlatină, infecții dentare, cutanate etc.).

c) *Bacteriologic*, în 70—94% din cazuri se poate cultiva streptococul din focarul infecțios, sînge, urină sau rinichi.

d) *Serologic*, creșterea semnificativă în ser a anticorpilor antistreptococici. Dintre aceștia, cel mai frecvent crescut și pe toată durata bolii este ASLO.

e) *Terapeutic*, scăderea incidenței GNDAPS de la 12 la 4—5% ca rezultat al eficacității antibioticelor asupra anginelor streptococice.

f) *Experimental*, producerea unei GNDA prin infecție streptococică.

Pînă în prezent nu există o explicație pentru care motiv numai anumite tipuri de streptococ au acțiune nefritigenă. Localizările cele mai frecvente ale infecțiilor streptococice sînt: amigdalită sau rinofaringită (35%), infecțiile căilor aeriene superioare (25%), otita sau sinuzita (65%), infecțiile cutanate streptococice (5%) și, mai rar, granulomul apical sau abcesul dentar. În general se poate spune că dintre toate infecțiile premergătoare GNDAPS, un rol foarte important îl joacă infecțiile acute și infecțiile de focar streptococic.

— Infecțiile inelului rinofaringian, în special anginele și amigdalitele, ocupă primul loc, dar la fel de importante sînt și otitele, mastoiditele, sinuzitele, adenoiditele, bronșitele, etc. Practica arată că GNDA apare îndeosebi după infecțiile streptococice care se însoțesc de limfadenită acută regională. Unii autori apreciază că amigdalita acută și cronică reprezintă 83% din aceste cazuri. Cultivarea streptococului din frotiurile prelevate din faringe la debutul GNDA, oferă rezultate diferite: numai în 70% din cazuri el este prezent, în rest lipsește din culturi, fie ca urmare a unui tratament antibiotic, fie ca o simplă reacție de apărare a organismului.

— Scarlatina ocupă locul al doilea ca importanță și reprezintă cauza cea mai frecventă dintre bolile infecțioase în producerea GNDA. În funcție de momentul apariției se descriu 2 forme:

- *forma precoce*, care survine la debutul bolii (în scarlatinele grave) și se caracterizează prin proteinurie și predominanța retenției azotate (Lemière);
- *forma tardivă*, care apare după 1—2 săptămîni de la debutul bolii.

Forma precoce prezintă leziuni inflamatorii interstițiale. Forma tardivă este asemănătoare GNDAPS. Nefritele scarlatinoase erau altădată foarte frecvente (după W. Osler, mergînd pînă la 70%). Ele au devenit excepționale în unele țări.

— Infecțiile cutanate streptococice: impetigo, ectima, erizipelul, foliculitele, sicozisul infectat secundar cu streptococ, scabia infectată; ele ocupă, după Volhard, al treilea loc ca frecvență în determinismul GNDAPS.

— Infecțiile dentare, atît cele acute, cît și cele cronice (granuloame, periodontite etc.) au o importanță deosebită; în 70% din aceste infecții s-au găsit streptococi.

— Reumatismul articular acut se poate asocia cu o GNDA în 5% din cazuri, iar GNDA se complică cu reumatismul acut în 4,2% din cazuri, deși au aceeași etio-patogenie. Această asociere se explică prin faptul că, deși ambele apar ca rezultat al unor reacții imunologice, GNDA este declanșată de contactul cu un anumit tip de streptococ, în timp ce reumatismul articular acut — de contactul cu diferite tipuri de streptococ.

Deși rolul infecției streptococice este de necontestat și frecvența sa destul de mare, trebuie subliniat că nu la toți subiecții cu această infecție survine și GNA. De altfel, raritatea GNA contrastează în mod evident cu frecvența infecțiilor cu streptococ hemolitic A. Această discrepanță sugerează importanța factorilor individuali (terenul) și a puterii nefritigene a germenului. În prezent se admite că există o imunitate antistreptococică specific dirijată contra tipului infectant.

Cercetarea proteinuriei și a hematuriei în cursul episodului infecțios a arătat că acestea erau prezente la aproape jumătate din bolnavi. Șansele de a face ulterior GNDA sînt mult mai mari la subiecții care au prezentat hematurie ori proteinurie, sau amîndouă în cursul unui episod infecțios, în special hematurie. Tratamentul cu Penicilină părea să reducă incidența GNDA. Nu a fost explicat faptul că la subiecții care făceau GNDA, proteinuria sau hematuria dispăreau la cîteva zile înainte de debut, ca și cînd ar fi vorba de fenomene diferite.

După introducerea antibioticelor, șansele de a izola streptococul au scăzut mult, pentru că bolnavii în general au primit antibiotice. Situația este similară în R.A.A. Greutatea de izolare directă a streptococului obligă la cercetarea testelor indirecte.

În 90% din cazuri se întîlnește un episod infecțios înaintea GNDA. Intervalul între infecție și apariția bolii este apreciat diferit. Astfel, Heyman îl apreciază în felul următor: 8% — sub o săptămînă; 40% — 7—14 zile; 30% — 14—21 zile; 15% — 4 săptămîni; 5% — mai mult de o lună. Perioada de latență poate fi deosebită și în funcție de tipul de streptococ (serotipul) cauzal. Astfel, după un impetigo streptococic perioada de latență este de 2—6 săptămîni, pe cînd după o faringită streptococică perioada este de 1—2 săptămîni. De aceea nici evaluările prognostice pentru o GNDA după impetigo nu pot fi identice cu cele pentru o GNDA după o faringită. Gravitatea sau durata episodului infecțios prealabil nu pare să aibă nici o relație cu probabilitatea de apariție, severitatea inițială sau durata GNDA care îl urmează.

Un argument epidemiologic: în focarele endemice sau epidemice cu streptococ nenefritigen incidența GNA nu este crescută sau este chiar nulă, inversul a ceea ce se petrece în focarele cu streptococi nefritigeni.

Stigmatele infecției streptococice în cursul GNDAPS. Infecția streptococică induce în organism numeroși anticorpi, aproape toți dirijați împotriva produșilor extracelulari ai streptococilor și, prin urmare, lipsiți de efectul imunizant. Prezența anticorpilor este cu atît mai prețioasă cu cît prescrierea antibioticelor jenează punerea în evidență directă a germenilor responsabili.

Antistreptolizinele. Înaintea erei antibioticelor, creșterea ASLO putea fi considerată ca un test fidel și constant, nivelul normal eliminînd posibilitatea unei infecții streptococice. Tratamentul cu Penicilină inhibă, însă, dezvoltarea acestor anticorpi, care nu se găsesc la un nivel interpretabil decît în 10—80% din cazurile de infecție streptococică sigură.

Titrul antistreptolizinei O este diluţia serului bolnavilor care poate neutraliza total activitatea hemolitică a unui preparat standard de streptolizină, după tehnica E. W. Todd. El este patologic cînd ASLO>400 u. Todd.

Reacţia ASLO trebuie repetată, pentru că titrul poate creşte cu oarecare întîrziere sau se poate atenua foarte rapid sau, uneori, se prelungeşte exagerat de mult. Titrul ASLO nu are semnificaţie prognostică. Absenţa creşterii ASLO n-ar putea fi luată în consideraţie contra diagnosticului de GNA streptococică decît cu condiţia ca nici un antibiotic să nu fi fost administrat, Penicilina îndeosebi.

Alţi anticorpi serici antistreptococici. Antihialuronidazele, antistreptokinazele pot fi găsite la nivele crescute. Antihialuronidazele cresc mai puţin uşor decît ASLO. Antistreptokinazele urmează de obicei evoluţia ASLO, părere care nu este unanim acceptată.

Dozarea antidifosfopiridin-nucleotidazei şi antidezoxiribonucleazelor B nu pare să fi fost un obiectiv de studiu în GNA.

Anticorpii serici specifici de tip se dezvoltă foarte lent, fără vreo legătură cu cei precedenţi. Ei ar fi reprezentanţii imunităţii antistreptococice efective. Cercetarea lor ar permite de a cunoaşte retrospectiv tipul serologic exact al streptococului responsabil.

Reacţiile imunologice contra nucleoproteinelor şi polizaharidelor constitutive ale streptococului, îndeosebi testele cutanate, par în prezent abandonate în profitul reacţiilor serologice.

Rolul streptococilor din grupa A (în special tipul 12) în etiologia GNDA a fost demonstrat de imunologia modernă, care evidenţiază fixarea anticorpilor antistreptococici în glomeruli (Seegal şi colab., Hill şi colab.).

B. Factorii favorizanţi. În această categorie intră vîrsta, sexul, profesia, factorii climatici, alimentari etc.

Vîrsta: incidenţa GNDA este maximă în cel de-al doilea şi al treilea deceniu de viaţă, boala putînd fi întîlnită totuşi la toate vîrstele. Frecvenţa crescută la anumite vîrste trebuie pusă în legătură cu reactivitatea diferită a organismului la infecţiile streptococice în raport cu vîrsta. 80% din cazurile de GNDAPS sînt între 5—30 ani, incidenţa maximă fiind între 15—20 de ani. Raritatea bolii pînă la 4 ani este explicată prin incapacitatea organismului de a elabora anticorpi Trebuie arătat, însă, că GNDAPS se întîlneşte şi la vîrste înaintate, deseori fiind cauza morţii.

Sexul: GNDAPS sînt mai frecvente la bărbaţi decît la femei (raport 2/1). Explicaţia rezidă în efectul stimulativ al androgenilor în formarea anticorpilor şi proliferarea endoteliului glomerular, în opoziţie cu estrogenii care exercită un rol inhibitor.

Condiţiile climatice: frigul şi umezeala joacă un rol important în producerea GNDA. Dovada acestui fapt o constituie incidenţa lor crescută în anotimpurile reci şi umede (toamna, iarna). Acţiunea favorizantă a frigului se explică prin:

— creşterea frecvenţei infecţiilor streptococice ca urmare a scăderii puterii de apărare a organismului;

— creşterea formării anticorpilor;

— scurtarea perioadei de latenţă, care produce forme severe de boală.

Regimul alimentar: denutriţia, avitaminozele (îndeosebi din grupul B), carenţele proteice precipită apariţia şi agravează evoluţia GNDA.

Efortul fizic agravează evoluția GNDA prin creșterea metabolismului și, ca urmare, a hiperproducției de deșeuri pe care rinichiul trebuie să le excrete, prin scăderea fluxului sanguin renal datorită redistribuției sîngelui la efort și prin modificarea reactivității organismului.

Asocierea altor infecții, transfuziile, injecțiile de proteine, vaccinările, intoxicațiile, intervențiile chirurgicale (îndeosebi amigdalectomia, extracțiile dentare) modifică reactivitatea organismului. Heinz le consideră ca excitanți nespecifici de formare a anticorpilor nefritigeni (induși inițial de streptococ), în sensul unei „reacții metaalergice“, cu rol în apărarea sau declanșarea puseurilor acute de GNA.

Factorul familial: este cunoscută existența unor familii cu o predispoziție congenitală la nefropatii, cu o prezență net crescută a infecțiilor streptococice. Se pare că ar exista un tip de streptococ nefritigen care ar contamina membrii familiei.

Patogenie. În patogenia GNA au fost elaborate multiple ipoteze. Deoarece nu există un mecanism unic de producere a GNA și pentru interesul istoric, vom prezenta teoriile emise.

1. *Teoria agresiunii microbiene directe* susține agresiunea directă a germenilor asupra capilarelor glomerulare (nefritele primitive, Cornil și Babeș). Argumentul hotărîtor a fost izolarea germenilor din urină. Se știe, însă, că în cursul oricărei bacteriemii se poate decela o bacteriurie, fără ca aceasta să aibă o semnificație patogenică. Cercetările lui Kark, Muehrcke, Pidcani și Pollak, care au cultivat fragmente de puncție-biopsie renală, au demonstrat prezența germenilor în cazurile în care hemoculturile și uroculturile erau sterile (ei au numit aceste forme „nefrite bacteriene acute“). Pare însă îndoielnic că germenii plecați dintr-un focar infecțios produc direct leziuni renale.

2. *Teoriile patogeniei vasculare.*

a) *Teoria capilaritei difuze (Kylin, 1921)* explică apariția GNDA îndeosebi pe baza elementelor clinice: apariția bruscă a edemului, apariția edemului pulmonar acut, fragilitatea capilară crescută. Examenele histologice nu au confirmat însă leziunile capilare.

b) *Teoria spastico-ischemică a lui Volhard* susține că fenomenul inițial nu ar fi leziunea inflamatorie glomerulară ci un spasm vascular generalizat, cu predominanță la nivelul vaselor renale. Angiospasmul ar fi singurul care explică hipertensiunea arterială, paloarea bolnavului, arterioloconstricția vaselor retiniene, sindromul eclamptic. Argumentul anatomohistologic adus de Volhard îl constituie rinichii palizi la decapsulare, cu anse capilare golite de sînge. Cercetările efectuate de diverși autori nu au confirmat angiospasmul susținut de Volhard. Mai mult, Neuhans și Masugi au demonstrat că leziunea renală precedă apariția hipertensiunii; deci, angiospasmul este secundar leziunilor renale.

3. *Teoriile agresiunii toxice.* Acestea acordă rolul principal toxinelor microbiene care ar acționa asupra capilarelor glomerulare fie direct, fie prin intermediul SNV.

a) *Teoriile agresiunii toxice directe* sînt de 2 categorii:

— Unele susțin acțiunea directă a toxinei streptococice asupra parenchimului renal. Astfel, Pasteur-Valléry Radot, Dérot și Gauthier-Villars au produs la iepuri nefrite prin injecții repetate de filtrate de streptococ.

— Altele consideră că la nivelul rinichilor se produce un conflict între toxinele microbiene și antitoxine, care lezează rinichiul (ipoteză susținută de Longcope, Duval și Hibbard). S-ar obține experimental mai multe glomerulonefrite prin injectarea de microbi lezați direct de antitoxine, decît prin inocularea germenilor ca atare.

În ambele cazuri s-a demonstrat că modelul experimental se deosebește mult de ceea ce se întîmplă în patologia umană.

b) *Teoria agresiunii toxice prin intermediul sistemului nervos vegetativ (Reilly)* susține că toxinele streptococice pot provoca GN dacă irită SNV și îndeosebi pe cel de la nivelul faringelui.

Teoriile toxice pot explica oarecum GN apărute infecțios, dar nu pot explica perioada de latență de 7—14 zile existentă între episodul faringian și leziunea renală pentru GNA întîlnite frecvent în clinică.

4. *Teoriile imunologice*. Pe baza modelelor de nefrite experimentale: nefrita prin injecții repetate de microbi, nefrita prin injecții de heteroproteine neimune și nefritele prin injecții de imunoseruri (Masugi, Cavelti, Steblay, Heyman) s-a ajuns la concluzia că GNDA se produc printr-un mecanism imunologic. În sprijinul acestor teorii stau astăzi numeroase argumente convingătoare:

— existența intervalului de latență între episodul infecțios acut și apariția leziunilor renale;

— caracterul abacterian și netransmisibil al bolii renale;

— coexistența frecventă a altor manifestări imunoalergice;

— modificările hematologice și serologice: eozinofilie crescută, titru ASLO crescut, scăderea complementului seric etc.;

— prezența anticorpilor la nivelul glomerulilor sub forma depozitelor granulare de imunoglobuline *(humps)*;

— producerea experimentală de GNDA prin injecții streptococice.

Mecanismul intim al leziunilor renale se datorește reacției antigen-anticorpi cu fixarea de complement care are loc la nivelul capilarelor sau membranei bazale glomerulare, cu consecințe multiple: acțiune toxică asupra enzimelor, blocajul capilarelor glomerulare, coagulare intravasculară, eliberare mare de histamină, acetilcolină, serotonină etc. Se produce un răspuns inflamator, difuz sau localizat, de tip Arthus (v. „Patogenia generală a NG"). Markowitz consideră că streptococii posedă un antigen comun cu MBG, probabil un mucopolizaharid (glicoproteină) (fig. 5.3.).

Pe baza datelor experimentale s-a stabilit că forma anatomo-clinică de NG depinde de intensitatea agresiunii și de reactivitatea subiectului respectiv. Astfel, în condiții de agresiune microbiană de intensitate scăzută la un subiect normoergic apare o GNF. Dacă subiectul respectiv se află însă în stare de hiperergie, iar agresiunea este de virulență mai mare, apare o GNDA (conform schemei lui Albertini) (Fig. 5.4).

Morfopatologie. *Macroscopic*, în GNDA rinichii sînt măriți de volum, greutatea lor fiind în medie cu 50% mai mare. Suprafața rinichilor este palidă; cortexul, edemațiat, proemină față de capsulă la secțiune.

Microscopic, leziunea caracteristică este o inflamație acută endovasculară difuză cu participarea mezangiului („glomerulonefrită endoteliomezangială acută"). Inițial predomină un aspect proliferativ (aglomerări de leucocite în capilare, celule endoteliale tumefiate, proliferare mezengială)

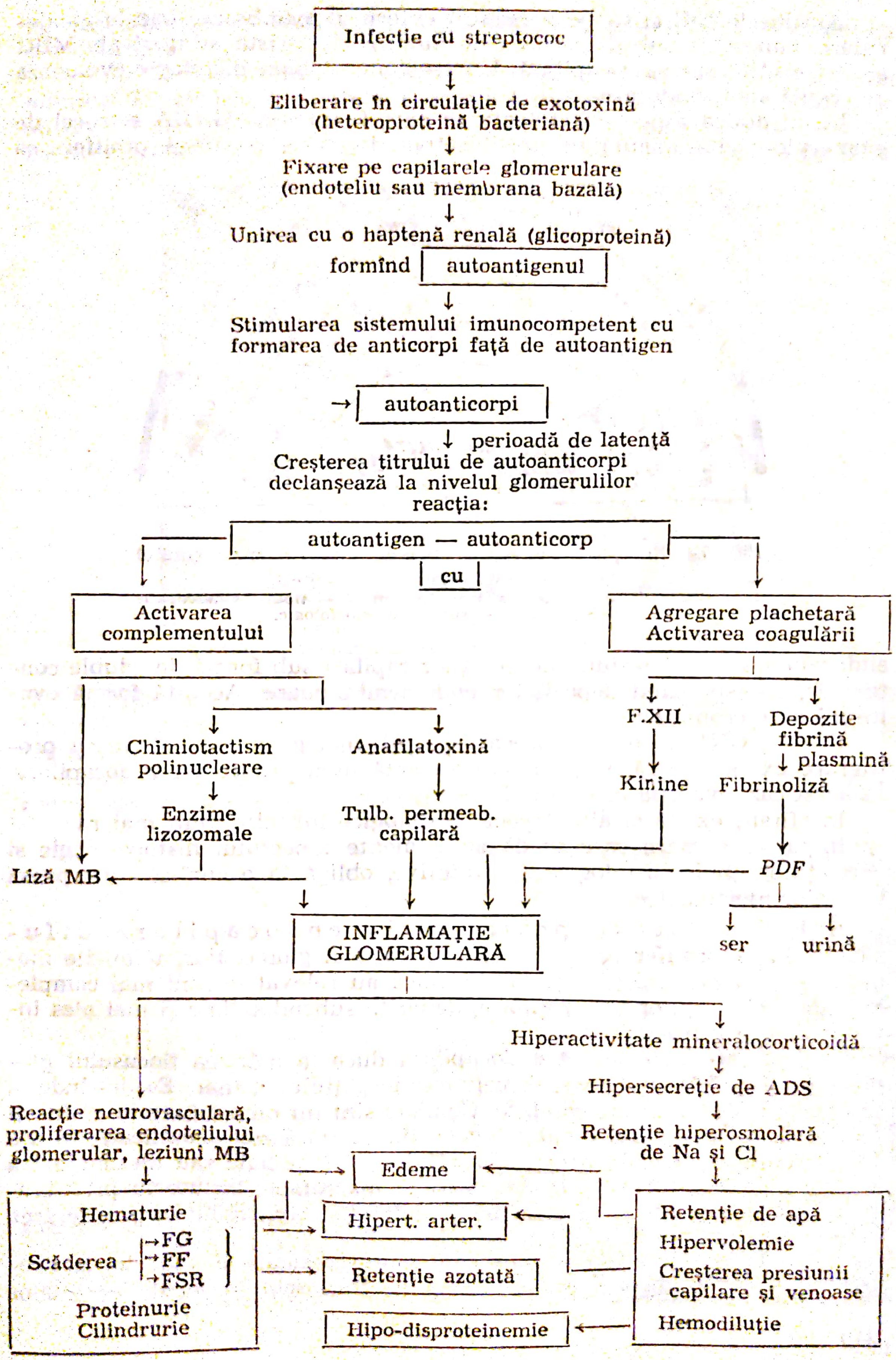

Infecție cu streptococ
Eliberare în circulație de exotoxină (heteroproteină bacteriană)
Fixare pe capilarele glomerulare (endoteliu sau membrana bazală)
Unirea cu o haptenă renală (glicoproteină)
formînd autoantigenul
Stimularea sistemului imunocompetent cu formarea de anticorpi față de autoantigen
autoanticorpi
perioadă de latență
Creșterea titrului de autoanticorpi declanșează la nivelul glomerulilor reacția:
autoantigen — autoanticorp
cu
Activarea complementului
Agregare plachetară Activarea coagulării
Chimiotactism polinucleare
Enzime lizozomale
Anafilatoxină
Tulb. permeab. capilară
F.XII
Kinine
Depozite fibrină
plasmină
Fibrinoliză
PDF
ser
urină
Liză MB
INFLAMAȚIE GLOMERULARĂ
Hiperactivitate mineralocorticoidă
Hipersecreție de ADS
Retenție hiperosmolară de Na și Cl
Reacție neurovasculară, proliferarea endoteliului glomerular, leziuni MB
Hematurie
Scăderea
FG
FF
FSR
Proteinurie
Cilindrurie
Edeme
Hipert. arter.
Retenție azotată
Hipo-disproteinemie
Retenție de apă
Hipervolemie
Creșterea presiunii capilare și venoase
Hemodiluție

Fig. 5.3. Patogenia glomerulonefritei difuze acute post-streptococice.

și depozite de IgG și C_3 pe versantul extern al membranei bazale glomerulare, cunoscute sub denumirea de *humps*. Nu există atingeri ale MBG și nici proliferare extracapilară. Un asemenea tablou histologic evoluează de regulă spre vindecare.

Un al doilea aspect morfologic pe care îl îmbracă GNDA este cel de glomerulonefrită membrano-proliferativă, în care, pe lîngă proliferarea endocapilară există leziuni ale pereților capilari sub formă de „duble contururi“, corespunzînd depozitelor endomembranoase. Această formă evoluează spre cronicizare.

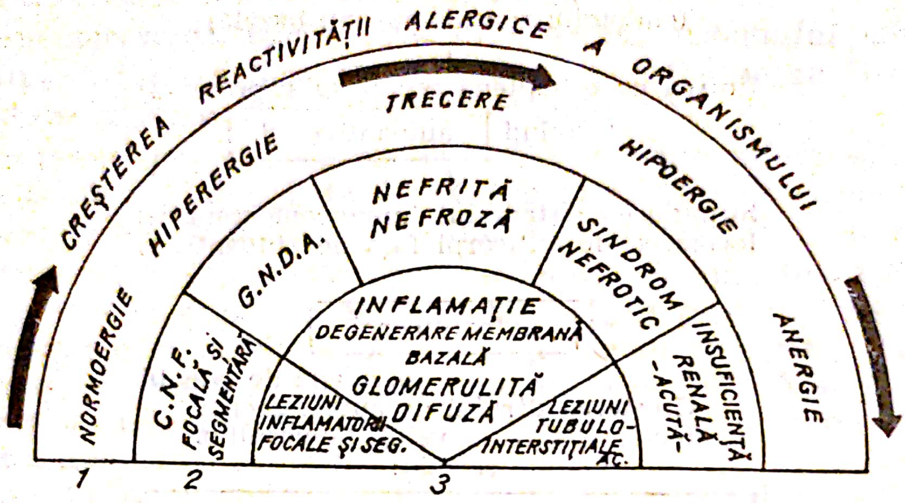

CREŞTEREA REACTIVITĂŢII ALERGICE A ORGANISMULUI
TRECERE
HIPERERGIE
HIPOERGIE
NORMOERGIE
ANERGIE
NEFRITĂ
NEFROZĂ
G.N.D.A.
SINDROM NEFROTIC
C.N.F. FOCALĂ ŞI SEGMENTARĂ
INSUFICIENŢĂ RENALĂ -ACUTĂ-
INFLAMAŢIE
DEGENERARE MEMBRANĂ BAZALĂ
GLOMERULITĂ DIFUZĂ
LEZIUNI INFLAMATORII FOCALE ŞI SEG.
LEZIUNI TUBULO-INTERSTIŢIALE AC.
1
2
3

Fig. 5.4. Relația între starea de reactivitate a organismului și tipul de nefropatie declanșată:

1 — starea de reactivitate a organismului; 2 — tipul de nefropatie declanșată; 3 — substratul morfologic.

Uneori, GNDA poate îmbrăca aspectul unei glomerulonefrite cu proliferare extracapilară, singură sau asociată unei proliferări endocapilare. În acest caz, evoluția este rapidă spre IRC.

În sfîrșit, există și alte aspecte histologice întîlnite mult mai rar.

Importanța mare care se dă actualmente aspectului histopatologic și corelațiilor clinicohistologice și evolutive, obligă la o analiză minuțioasă a datelor morfologice.

A. Forme acute proliferativ endocapilare difuze. Pe lîngă proliferarea celulară din flocusul glomerular, tehnicile moderne și mai ales microscopia electronică au relevat leziuni mai complexe: edem al spațiilor intercapilare, depozite subendoteliale și mai ales intermembrano-epiteliale.

— *Proliferarea celulară endocapilară* duce la mărirea flocusului glomerular (fig. 5.5) și reducerea volumului spațiului urinar. Ea destinde și obstruează inegal ansele capilare. Celulele sînt nu numai înmulțite, dar și mărite de volum și deformate; topografia capilară este modificată, în așa fel încît nu se poate distinge clar originea endotelială sau mezangială a acestor celule proliferate. Polinucleare și macrofage, incluse în proliferarea celulară sau libere în lumenele capilarelor, contribuie la proliferarea celulară endocapilară.

Celulele epiteliale nu sînt intacte, conțin vezicule și vacuole, pedicelele sînt parțial dispărute sau fuzionate, îndeosebi în locul depozitelor extramembranoase; modificările epiteliale sînt obişnuit considerate ca secundare.

— *Membrana bazală şi depozitele adiacente.* MBG par relativ puţin alterate. Pe alocuri par subţiate, prezintă discrete îngroşări nodulare. Se observă depozite dense aşezate pe MBG, îndeosebi pe versantul epitelial. La microscopul electronic (fig. 5.6) se pare că baza lor se aplică pe MBG

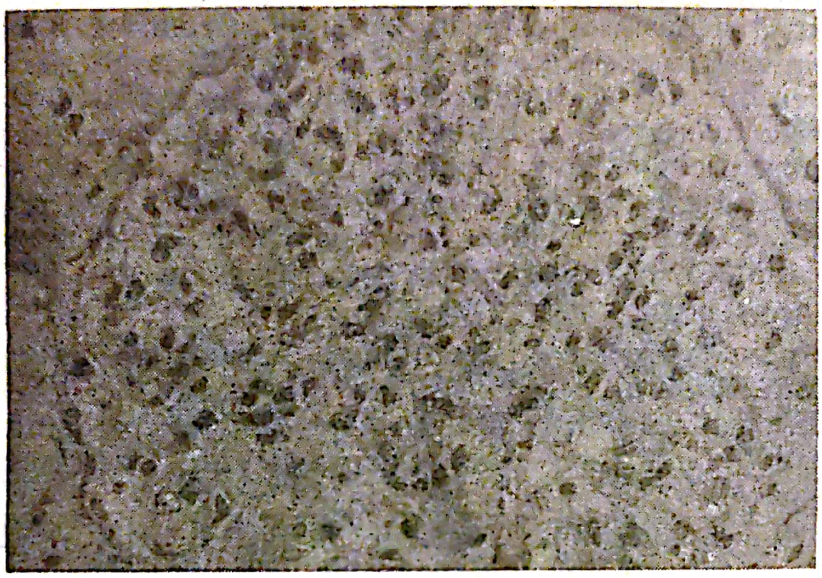


Fig. 5.5. Glomerulonefrită acută proliferativă endocapilară difuză. Se remarcă creşterea celularităţii glomerulare.

fără soluţie de continuitate, dar deseori par distincte datorită unei diferenţe de densitate. Aceste depozite sînt în număr variabil, repartizate neregulat pe ansele capilare şi de talie foarte inegală.

Depozitele versantului endotelial al MBG sînt mai mici şi mai puţin numeroase, în general invizibile la microscopul optic.

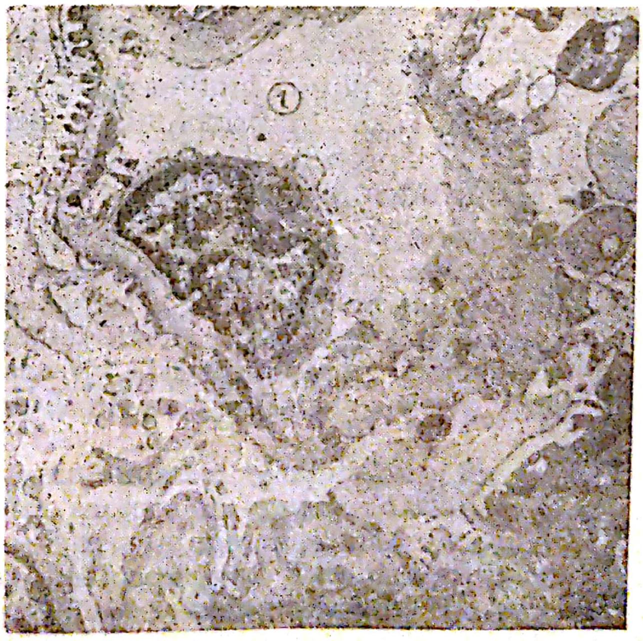


Fig. 5.6. Glomerulonefrită acută proliferativă endocapilară (microscopie electronică). Depozite electronodense pe mebmrana bazală:

1 — lumen capilar; 2 — celulă epitelială; 6 — celulă endotelială; 8 — celulă mezangială (după George Williams).

— *Alte modificări histologice în GNDA.* Se pot observa zone de necroză endocapilară. Leziunile tubulare nu sînt rare și constau în degenerări ale celulelor tubulare. Spațiile interstițiale, îndeosebi medulare, pot prezenta edem, infiltrat de celule inflamatoare, uneori un anumit grad de hialinizare precoce.

Clasic, se admite caracterul difuz și omogen al leziunilor histologice precoce ale GNDA. Practica biopsiilor renale a confirmat aceasta, dar a arătat că există și forme în care atingerea glomerulară este de intensitate diferită. În interiorul aceluiași floculus glomerular, gradul leziunilor poate varia considerabil. Adeseori, după 3 săptămîni de evoluție, se pot găsi leziuni de GNC: nu numai semilune epiteliale, dar chiar leziuni de hialinoză parțială sau chiar totală a glomerulilor. Se ridică, în aceste cazuri, problema dacă nu este vorba de o GNC în puseu acut. Altfel, trebuie acceptată noțiunea constituirii leziunilor cronice într-un timp relativ scurt, așa cum au arătat o serie de cercetări experimentale.

Forme histopatologice de GNDA:

a) GNDA exudativă: prezintă inflamație exsudativă cu bogat aflux de polinucleare în capilare, mezangiu și spațiul subcapsular.

b) GNDA proliferativă: proliferare endocapilară, predominant în porțiunea centrolobulară. Pe versantul extern al MBG se găsesc depozite (*humps*=cocoașe).

În imunofluorescență apar depozite de IgG și beta$_1$C-globuline de-a lungul MBG, care corespund *humps*-urilor.

B. Evoluția histologică. Posibilitățile de evoluție a leziunilor histologice sînt numeroase, ca și cele clinice.

1. *Regresiunea leziunilor histologice.* Revenirea la normal se face progresiv: diminuarea tumefierii flocusului, regresiunea proliferării celulare cu repermeabilizarea anselor capilare. Regresiunea nu se face sincron.

— După prima lună: 1/2 din glomeruli apar normali, în timp ce cealaltă jumătate rămîne hipercelulară;

— După 2 luni: doar cîțiva glomeruli mai sînt sediul unei proliferări endocelulare.

— După 6 luni: numai cîțiva lobuli prezintă o discretă proliferare; unii pot conține puțină hialinoză, îndeosebi în regiunea axială.

— După 1 an: în principiu, aspectul histologic redevine normal, cu excepția unui procent de glomeruli hialinizați, mai crescut decît la normali. Majoritatea glomerulilor sînt strict normali.

2. *Evoluția proliferativă epitelială.* Proliferarea difuză a celulelor epiteliale constituie una din evoluțiile cele mai redutabile ale leziunilor histologice ale GNDAPS. Aceasta corespunde unei evoluții clinice progresive și ireversibile, descrisă de autorii anglo-saxoni ca „forma subacută". Fenomenul histologic esențial este în acest caz proliferarea celulelor foițelor viscerale ale capsulei Bowman. Proliferarea poate îmbrăca mai multe aspecte:

— regulat circulară, formînd un inel care înconjură flocusul;

— predominînd într-un sector, dînd imaginea clasică în „semilună";

— mase celulare neregulate, care pot intra în contact cu flocusul — se constituie sinechii interfloculocapsulare. Evoluția acestei proliferări este adesea rapidă, ajungîndu-se la distrucție glomerulară.

3. *Evoluții endocapilare.* În anumite cazuri, normalizarea histologică nu se produce, dar leziunile rămîn în principal endocapilare, în timp ce proliferarea epitelială a capsulei Bowman rămîne relativ minimă sau chiar nulă. Principalele tablouri histologice care se pot observa în aceste cazuri sînt următoarele:

a) *Persistența unei proliferări endocapilare difuze.* Persistența mai mulți ani după stadiul acut a unei proliferări endocapilare predominante, puțin diferită de cea din faza acută, adesea chiar bogată în polinucleare, este un fapt care nu se acordă cu concepțiile histologice tradiționale, după care se atribuie acestui tip lezional caracterul de leziune recentă. Hamburger denumește această formă „glomerulonefrită proliferativă cronică endocapilară“. De altfel, proliferarea nu este niciodată pură și se asociază totdeauna prezența de depozite hialine endocapilare ce înconjură celulele.

b) *Hialinizarea progresivă a flocusului.* Aceasta se produce, în general, paralel cu o diminuare a proliferării endocapilare. Hialinizarea poate îmbrăca aspecte topografice particulare: zone axiale ale flocusului, creînd aspectul de glomerulită lobulară (fig. 5.7), sau zone concomitent centrale și periferice, asociindu-se cu o proliferare endocapilară importantă și îngroșarea pereților capilari (în acest caz se numește „glomerulită membrano-proliferativă“).

C. Corelații anatomo-clinice: 1. *Relații între leziunile histologice și atingerea funcțională renală.* Există o corelație între intensitatea, tipul leziunilor glomerulare și gradul alterării funcționale renale: leziunilor mai pronunțate le corespund *clearance*-uri scăzute, în timp ce formele cu leziuni histologice minime nu au în general insuficiență funcțională. Există însă și paradoxuri în acest domeniu.

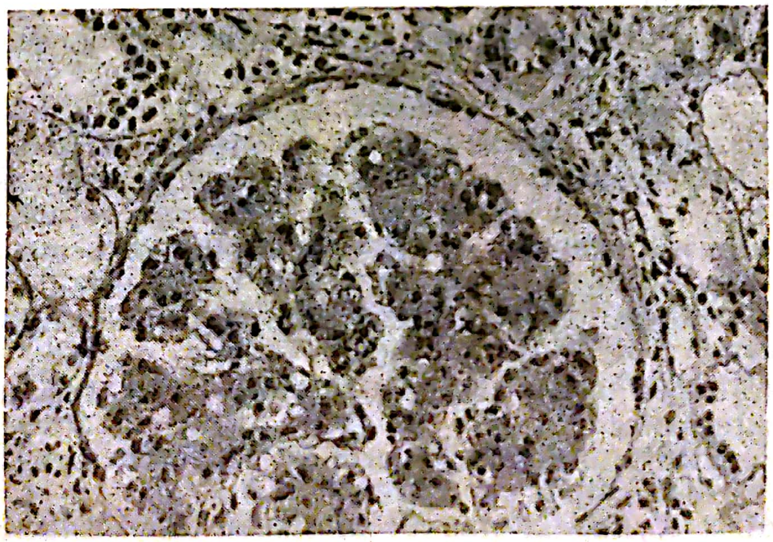


Fig. 5.7. Glomerulonefrita lobulară. Se remarcă lobularea glomerulară cu exces al matricei mezangiale.

2. *Semnificația prognostică a leziunilor histologice precoce.* În ce măsură un examen histologic permite să se prevadă în ce sens va evolua GNDA? Un asemenea studiu făcut de Earle și Jennings a dat numai un răspuns statistic: 37% din glomerulii de forme care s-au arătat ulterior evolutive prezentau precoce leziuni proliferative extracapilare sau de hia-

linoză a flocusului; din contră, numai 7% din glomerulii de forme care ulterior s-au vindecat erau purtători ai acelorași leziuni. Deci, nu există o regulă.

Tabloul clinic și paraclinic. Fiziopatologie. Tabloul clinic al GNDA a fost dominat de vechea triadă a lui Volhard: hematurie, hipertensiune arterială și edeme. Actualmente, se admite că GNDA se pot exprima clinic fie printr-un sindrom nefritic acut tipic, fie printr-un sindrom nefritic acut atipic.

Sindromul nefritic acut tipic, cu apariție brutală, este constituit din:

— proteinurie neselectivă și mai rar selectivă de peste 0,15 g/24 de ore, sau 0,10 mg/min, ajungînd la 2—3 g/24 de ore. Proteinuria poate depăși uneori 3 g/24 de ore, confirmînd tabloului clinic aspectul unui sindrom nefrotic;

— hematurie microscopică (10 000 hematii/min) sau macroscopică (1 000 000 hematii/min). Asocierea acesteia cu cilindrii hamatici atestă sigur originea glomerulară;

— edeme, consecința oliguriei și a retenției de sodiu, cu urini concentrate, sărace în sodiu;

— scăderea filtratului glomerular cu retenție de sodiu și produși azotați în sînge.

Sindromul nefritic acut atipic se exprimă prin:

— insuficiență renală acută, care îmbracă cel mai frecvent aspectul funcțional. De obicei, însă, este precedată de hematurie macroscopică și se însoțește frecvent de hipertensiune arterială, edem pulmonar acut;

— proteinurie izolată, în formele paucisimptomatice, care necesită investigații suplimentare.

Să analizăm fiecare element al sindromului nefritic acut, precum și fiziopatologia acestuia.

a) *Sindromul hidropigen (edematos).* Edemul constituie frecvent elementul de debut al bolii și apare adesea în cîteva ore (peste noapte). Localizat inițial la pleoape, față și maleolar, el se generalizează, realizînd treptat o anasarcă. Gradul edemelor depinde de aprotul de Na^+: dacă se suprimă Na^+ din primele zile, edemul rămîne localizat sau dispare, altfel se generalizează.

Odată cu edemele se pot găsi: creșterea capitalului sodic al organismului și hipervolemie.

Pentru explicarea mecanismului de producere a edemului au fost emise mai multe ipoteze:

— Frey susținea intervenția factorului tisular (creșterea hidrofiliei tisulare).

— Volhard și Kylin, iar mai tîrziu Reubi, au considerat că edemul apare datorită creșterii permeabilității capilare (printr-o capilarită difuză). Argumentele în favoarea acestei ipoteze sînt conținutul în proteine al lichidului de edem (5‰ după Warren și Stead), prezența fenomenelor congestive în absența insuficienței cardiace, precum și prezența, uneori, a unor erupții peteșiale cutanate sau a unui semn Rumpel-Leede pozitiv. Sarre și Sestmann au demonstrat, prin metoda Landis, creșterea permeabilității capilare. Pînă în prezent nu s-a făcut un studiu calitativ al proteinelor din lichidul de edem al GNA.

— Alţi autori au explicat edemul prin scăderea FG, capabilă să producă retenţie hidro-salină. Explorările funcţionale renale au arătat însă că FG este normal în GNA cu edeme sau alteori este scăzut în GNA fără edeme.

— S-a constatat că pe lîngă scăderea FG se produce o creştere a reabsorbţiei tubulare de apă şi Na, proces care este independent de aldosteron şi duce la o eliminare scăzută de apă şi sare şi la oligurie.

— J. P. Peters şi J. S. La Due susţin că edemul apare datorită insuficienţei cardiace congestive, secundară hipertensiunii arteriale, unei miocardite; aceste fapte sînt însă contestate.

O anomalie fiziopatologică a GNDA este creşterea presiunii capilare distale, ce nu poate fi explicată prin HTA, ci prin hipervolemie; ea este o verigă în constituirea edemelor.

— Retenţia renală de apă şi sare (ipoteza lui Prager) explică de fapt toate fenomenele congestive din GNDA. De fapt, aceasta este numai o verigă în lanţul fiziopatologic. În GNDA există o retenţie hiperosmolară de Na şi Cl, spre deosebire de alte boli (de exemplu, insuficienţă cardiacă) în care retenţia de Na şi Cl este hipoosmolară sau izoosmolară. Edemul şi HTA depind de această retenţie hiperosmolară de Na şi Cl. Anemia şi hipoproteinemia din GNDA se explică prin hemodiluţia datorită hipervolemiei. În producerea retenţiei de apă şi sare au fost implicaţi şi factori extrarenali, cum ar fi o hiperactivitate mineralocorticoidă.

În concluzie, retenţia hiperosmolară de Na^+ şi Cl^- şi, consecutiv, de apă, duce la creşterea volumului circulant şi a lichidului interstiţial, producînd edemul.

b) *Sindromul urinar* este caracterizat prin elemente multiple.

— Oliguria (80% din cazuri) este caracteristică pentru GNDA, în formele grave ajungîndu-se la anurie. Din acest punct de vedere există 2 forme: GN anurică benignă şi GN anurică malignă, cu substraturi morfologice diferite. În general, în perioada de stare a GNDA, diureza este de 400—600 ml/zi. Oliguria apare ca o consecinţă a scăderii FG şi a creşterii retroresorbţiei de apă la nivelul tubului, datorită excesului de ADH stimulat de presiunea osmotică crescută.

— Culoarea urinii este roşie-brună, „murdară", uneori cu aspect de zeamă de carne sau chiar net sanguinolentă. În afara hematuriei, modificările de culoare ale urinii pot fi explicate şi prin concentrarea urinii sau prin hemoglobinurie. După W. Heymann culoarea se datoreşte faptului că Hb este eliberată în urină prin hemoliză şi transformată în hematină brună prin aciditatea urinară obişnuită.

— Densitatea urinară este mare, element util pentru diferenţierea de puseurile acute de GNC, insuficienţa renală acută, sindroamele nefrotice.

— Hematuria reprezintă elementul cel mai caracteristic. Ea apare ca o consecinţă a creşterii permeabilităţii capilarelor glomerulare şi a ruperii acestora. Ea poate fi macro- sau microscopică. Iniţial, există o hematurie macroscopică, cîteva ore sau zile, pentru ca apoi să se continue cu hematurie microscopică şi să dureze chiar mai mult decît proteinuria. Microscopic, hematiile pot apărea „amalgamate" în cilindrii hematici, în mijlocul elementelor celulare diverse şi de resturi greu identificabile. Hematiile rareori sînt intacte, în general sînt crenelate sau reduse la starea de stromă; proporţia de hematii alterate depăşeşte în medie 50%. Hematuria poate persista timp de 45 de zile. Persistența mai îndelungată a unei hematurii de peste 5 000/min indică, de obicei, cronicizarea. În 1,4—12% din cazuri hematuria poate lipsi, împreună cu întregul sindrom urinar, realizînd așa-zisa „nefrită fără nefrită“.

— Leucocituria însoțește hematuria, mai ales la debut. De remarcat, însă, că în tot cursul bolii hematuria predomină asupra leucocituriei, ceea ce permite diferențierea de pielonefrite.

— Proteinuria, al doilea semn important, marchează, ca și hematuria, leziunea glomerulară. Există foarte rar GNA fără proteinurie, așa cum au arătat-o puncțiile bioptice renale. În majoritatea cazurilor, proteinuria se situează în jur de 1—3 g/24 de ore.

Electroforeza proteinelor urinare arată că se pierd toate fracțiunile, ele fiind identice cu cele plasmatice, însă cu predominanța serumalbuminelor. Studiul aprofundat al proteinuriei în GNDA este îngreunat de caracterul ei tranzitoriu și de prezența simultană în urină de mari cantități de resturi celulare, hemoglobină și derivații săi.

— Cilindruria (survine în circa 60% din cazuri) cu cilindri hialini, epiteliali, granuloși, hematici și hemoglobinici. Cilindrii hematici reprezintă dovada originii renale a hematuriei, ei fiind patognomonici pentru GN.

— Eliminarea urinară de Na^+, Cl^- și K^+: în general, în GNDA se produce o scădere a eliminării urinare de Na^+, Cl^- și o creștere a excreției de K^+, la debut și în perioada de stare, pentru ca la sfîrșitul bolii să apară o eliminare crescută de Na^+ și Cl^-, ceea ce confirmă retenția hiperosmolară a acestor electroliți.

— Scăderea FG, a eliminării urinare de uree, creatinină, acid uric.

— c) *Sindromul de insuficiență renală (azotemic).* Retenția azotată se întîlnește în 64% din cazurile de GNDA. Apariția ei se explică prin scăderea FG și prin creșterea catabolismului proteic endogen. Cum FG scade rareori sub 50 ml/min, aceasta explică prezența scăzută a formelor de boală cu valori mari ale azotemiei.

d) *Sindromul cardio-vascular.* Tulburarea principală, care antrenează de fapt celelalte modificări cardio-vasculare, este hipertensiunea arterială (HTA). HTA este frecventă; absența sa ne obligă să reconsiderăm diagnosticul. Este moderată (160/100 mmHg); în cazul cînd este mai pronunțată, înseamnă că existau de obicei leziuni vasculare preexistente. Ea cedează destul de repede, înaintea celorlalte semne, mai ales dacă s-a păstrat regimul fără sare. Persistența HTA arată că procesul infecțios se află în plină activitate.

Pentru explicarea HTA s-au emis multiple ipoteze: ischemie renală cu eliberare de substanțe presoare, retenție hidro-salină cu creșterea consecutivă a masei sanguine (Braun-Menendez), creșterea rezistenței periferice (vasoconstricție). Pickering susține că HTA se produce fie prin hipervolemie, fie prin vasoconstricție arterială. Cert este că rolul principal îl joacă retenția de sare și apă, deoarece regimul desodat duce la scăderea T.A.

HTA explică simptomatologia cerebrală: cefalee, vertije, acufene, fosfene, scotoame, amauroză tranzitorie, emotivitate, insomnii. Cînd tulburările circulatorii cerebrale sînt de intensitate mare, apare encefalopatia angiospastică sau pseudouremia cronică Volhard, cu semne noi: oboseală mare, apatie, depresiune, respirație Cheyne-Stockes. Dacă se asociază cu edem cerebral, apare eclampsia nefrogenă Volhard, în care se adaugă semne legate de hipertensiunea intracraniană: cefalee intensă, vărsături, tulburări de vedere, convulsii, crize epileptiforme (criză eclamptică).

HTA determină hipertrofie ventriculară stîngă, apoi cardiomegalie, inițial cu semne de insuficiență ventriculară stîngă și apoi de insuficiență cardiacă globală. Aceasta a fost atribuită HTA și scăderii forței de contracție miocardică datorită edemului miocardic. Mărirea inimii se datorește și hipervolemiei. Nu există însă, în prezent, o explicație satisfăcătoare pentru apariția insuficienței cardiace. Nu există nici o corelație între gradul HTA și apariția insuficienței cardiace. Unii autori cred că atingerea primitivă a miocardului explică insuficiența cardiacă. Nu rareori se poate instala un edem pulmonar acut.

Pulsul, la început bradicardiac devine tahicardiac o dată cu instalarea insuficienței cardiace. ECG apar modificări variabile ale excitabilității și conductibilității. În 25% din cazuri se găsesc modificări ale FO, dar nu accentuate. Alteori FO sînt minime, cu discret edem retinian.

e) *Alte manifestări clinice nespecifice sînt:*

— Ușoară ascensiune termică în faza de debut, care nu durează mai mult de cîteva zile. Creșterea mai mare a temperaturii obligă la căutarea unui focar infecțios evolutiv sau la revizuirea diagnosticului.

— Oboseală, anorexie.

— Dureri lombare, în general surde și pasagere, rar intense și prelungite.

f) *Explorările paraclinice.* În afara datelor de laborator prezentate odată cu cele 4 sindroame, mai trebuie remarcate următoarele:

— VSH crescută, peste 100/1 oră, constantă, fără a avea o semnificație prognostică.

— Obișnuit anemie, de regulă normocromă, mai puțin importantă decît paloarea tegumentelor. Au fost menționate semne discrete de hemoliză. Hiperleucocitoză cu limfopenie relativă.

— Hiperinoză.

— Hipoproteinemie prin diluție.

— Na^+ și Cl^- sanguin crescut.

— Titru crescut al anticorpilor față de antigenul extracelular al streptococului hemolitic, care atestă existența unei infecții streptococice recente. Creșterea ASLO se observă în 80% din cazurile de GNDAPS.

— Complementul seric: atît nivelul seric al complementului, cît și C_3 (beta$_1$ C-globulina) sînt scăzute. Scăderea activității complementare a serului se datorește utilizării complementului în reacția antigen-anticorp. Nivelul complementului se normalizează de obicei după 1 lună de la debut; persistența unui nivel scăzut indică persistența procesului imunologic.

— Explorările funcționale renale furnizează următoarele date: FG scăzut în perioada de stare, FPR crescut sau ușor scăzut, FF constant scăzută (caracteristic), Tm PAH, TmG arată reduceri ale funcțiilor tubulare, reabsorbția tubulară a apei crescută.

Forme clinice. GNDAPS prezintă multiple forme clinice:

1. *După simptomatologie* se descriu:

— forme cu sindrom nefritic acut tipic și forme cu sindrom nefritic acut atipic (forme oligo-anurice și forme paucisimptomatice).

Un timp ce majoritatea cazurilor de GNDA au o evoluţie favorabilă, există cazuri care se însoţesc de oligo-anurie, unele dintre ele evoluînd spre exitus. Formele anurice ale GNDA se impart în două categorii bine diferenţiate:

— forma anurică benignă;
— forma anurică malignă (rapid progresivă).

Denumirea de GNDA oligo-anurică are numai o semnificaţie clinică. Prin acest termen se înţelege un sindrom clinic în care glomerulopatia se însoţeşte, precoce sau mai tîrziu, de oligo-anurie şi creşterea rapidă a azotemiei. Acest sindrom poate fi provocat de numeroase afecţiuni glomerulare, poate prezenta o evoluţie şi un prognostic diferit, de cele mai multe ori foarte grav, şi un tablou histologic variabil al leziunilor glomerulare. După criteriul evolutiv şi histopatologic pot fi deosebite:

— o formă benignă;
— o formă malignă (rapid progresivă).

Tot după simptomatologie se mai deosebesc:

— forma completă (în care sînt prezente cele 4 sindroame);
— forma incompletă (oligosimptomatică sau nonsimptomatică), care se poate prezenta sub următoarele aspecte:

- forma extrarenală (nefrită fără nefrită, nefrită fără hematurie, nefrită fără proteinurie, HTA postinfecţioasă acută). În această formă există HTA şi edeme moderate, fără sindrom urinar, iar celelalte investigaţii dau relaţii normale;
- forma hipertensivă pură, variantă a formei extrarenale, din care lipsesc edemele. Apare ca o HTA postinfecţioasă reversibilă;
- forma edematoasă pură (Eppinger), denumită de Goia „nefrită analbuminurică şi anhipertensivă“. După o infecţie streptococică apar edeme, fără HTA şi fără modificări urinare;
- forma nefrotică apare ca un sindrom nefrotic încă de la debut şi durează aproximativ 1—2 săptămîni. Sindromul nefrotic care apare mai tîrziu are alt prognostic;
- forma renală (clinic mută), cu sindrom urinar izolat, fără celelalte semne;
- unii autori mai izolează o formă pur hematurică, rară, în care singurul semn este o hematurie macroscopică.

Alţi autori clasifică formele incomplete după predominanţa sindromului în:

— GNDA cu predominanţa sindromului urinar.
— GNDA cu predominanţa sindromului hidropigen.
— GNDA cu predominanţa sindromului hipertensiv.
— GNDA cu predominanţa sindromului azotemic.

2. *După gravitate* există:

— forme fruste, cu semne foarte discrete, care dispar după cîteva zile;
— forme uşoare, cu simptomatologie ştearsă, evoluţie ceva mai lungă şi posibilitate de cronicizare;
— forme medii, cu tablou clinic moderat;
— forme grave, cu simptomatologie intensă, cu insuficienţă cardiacă şi renală;
— forme mortale, extrem de grave.

3. *După evoluție* se deosebesc:
— forme cu vindecare rapidă (6 săptămîni — 3 luni);
— forme cu vindecare lentă (3—6 luni);
— forme prelungite (ajung la vindecare în 2—3 ani);
— forme cronicizate.

4. *După vîrstă:*

a) GNDA ale sugarului: survin de obicei secundar unei otite sau infecții cutanate. Edemul trebuie cercetat cu multă grijă, deoarece frecvent se limitează doar la pierderea elasticității tegumentelor. Uneori, debutul eclamptic, cu sau fără edem, poate fi confundat cu convulsiile; acest debut poate apare în absența HTA. Alteori, se manifestă prin tulburări cardio-respiratorii importante, de multe ori mortale, în care HTA joacă rolul principal. Pot debuta și altfel, cu hematurie, tulburări digestive, anemie.

b) GNDA a copilului și adolescentului: este forma cea mai frecventă, de altfel cea descrisă. Varietățile paucisimptomatice și fruste nu sînt excepționale, dar frecvența lor este greu de apreciat.

c) GNDA a vîrstei adulte: este mai rară, dar se pare că este și forma cu cea mai mare proporție a cronicizărilor.

d) GNDA la vîrstnici: după 50 ani s-a afirmat că ea este excepțională. Clinic, dispneea și HTA par să fie primele semne. Această simptomatologie ne face să ne gîndim la alte boli specifice vîrstei. Uneori, numai puncția biopsie renală clarifică diagnosticul. Particularitățile și întîrzierea diagnosticării explică poate mortalitatea cea mai mare a GNDA la vîrsta înaintată.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe criterii clinico-biologice și histologice.

Criterii clinico-biologice:
— absența unei nefropatii în antecedente;
— debutul acut al bolii cu sindrom nefritic acut;
— existența în antecedentele recente a unei infecții rino-faringiene sau a altei infecții streptococice;
— creșterea ASLO și scăderea complementului seric;
— scăderea FG și a FF;
— absența unei boli generale.

Criterii histologice:
— proliferarea endotelială și mezangială difuză;
— polinucleare în lumenul capilar;
— prezența de *humps*-uri.

Diagnosticul diferențial pune mai multe probleme.

1. Diferențierea dintre GNDA și GN focale și segmentare (tabelul 5.3.).

2. Diferențierea de un puseu acut pe fondul unei GNC latente (tabelul 5.4.).

3. Diferențierea de GN subacută (rapid progresivă sau malignă):
— În GNS se instalează oligo-anurie și semnele de IR fie de la început, fie după o evoluție de cîteva săptămîni; în GNDA oliguria apare rar, iar creșterea azotemiei este moderată și tranzitorie.
— În GNS există leziuni proliferative extracapilare intense și prezența de semilune; în GNDA predomină leziunile endocapilare pure.

Tabelul 5.3

Criterii de diferențiere între GNDA și GNF

	GNDA	GNF
Etiologie	În majoritatea cazurilor: infecție cu streptococ hemolitic tip A-12.	Poate complica cea mai mare parte a bolilor infecțioase, precum și anumite intoxicații sau reacții alergice.
Debut	În medie, la 10—20 zile după debutul infecției.	În timpul perioadei de stare a bolii.
Simptome	Proteinurie, hematurie, oligurie, edeme, HTA, insuficiență renală.	Proteinurie, hematurie, absența celorlalte semne.
Histopatologie	Atingerea tuturor glomerulilor.	Leziuni limitate la o parte din glomeruli.
Evoluție	Către cronicizare în 50% din cazuri la adulți, în 5% din cazuri la copii.	Vindecare completă în cea mai mare parte a cazurilor.

Tabelul 5.4

Criterii de diferențiere între GNDA și GNC în puseu acut

	GNDA	GNC puseu acut
Antecedente	Infecție cu streptococi hemolitici din grupa A, precedînd cu 10—20 zile debutul nefropatiei.	Infecții oarecare, eventual streptococice, precedînd cu cîteva zile simptomele renale.
Simptomatologie	Absența anemiei pronunțate și a leziunilor vechi retiniene. Absența proteinuriei, a edemelor sau a HTA prealabile.	Frecvent anemie importantă. Pigmentarea pielii (culoarea cafelei cu lapte). Leziuni vechi retiniene. Hipertrofie ventriculară stîngă. Indicații anamnestice, existența proteinuriei, HTA și edemelor sau a altor semne de suferință renală.
Semne urinare	Densitate urinară adesea crescută (>1020). Hematurie importantă. Proteinurie (>5 g‰). Cilindri eritrocitari numeroși.	Densitate urinară scăzută (<1015). Hematurie slabă sau moderată. Proteinurie sub 5 g‰. Cilindri hialini și granuloși de mare calibru.
Modificări serologice	Proteinemia ușor diminuată. Electroforeza de tip infecție acută cu albumine puțin diminuate și creșterea alfa-2 globulinelor. Creșterea ASLO precedînd semnele clinice.	Hipoproteinemie mai marcată, mai ales hipoalbuminemie. Creșterea ASLO după apariția primelor semne clinice.

— Evoluția în GNS este gravă; în GNDA vindecarea are loc în 50—80% din cazuri.

4. Diferențierea de GNDA de altă etiologie (GNDA nestreptococice):

a) GNDAPS:

— frecvența net crescută față de celelalte forme;

— existența în antecedentele apropiate a unei infecții streptococice acute sau a unei infecții de focar;

— descoperirea, la examenul fizic, a unei angine (amigdalite) acute sau a altui focar de infecție;

— izolarea și cultivarea streptococului din exsudatul faringian (în cazul cînd procesul amigdalian este stins, rolul amigdalitei cu infecție de focar poate fi apreciat prin proba Viggo-Schmidt);

— creșterea ASLO, scăderea complementului seric;

— răspuns favorabil la Penicilină.

b) GNDA infecțioasă nestreptococică:

— precizarea existenței bolii de fond care a determinat GN, utilizînd toate elementele clinice și biologice;

— apariția de obicei intrainfecțios și nu postinfecțios;

— vindecarea se face odată cu boala de fond.

Atenție: boala infecțioasă cauzală poate deschide calea unei infecții streptococice latente, iar GNDA să fie streptococică, chiar dacă probele bacteriologice și serologice nu confirmă acest fapt.

c) GNDA virotice:

— absența intervalului liber între episodul infecțios și apariția nefropatiei (apare intrainfecțios);

— episodul faringian, care precede de obicei GN, este foarte discret;

— caracterul epidemic;

— sînt extrem de hidropigene (nefrita de campanie);

— leucopenie cu limfomonocitoză;

— testele de labilitate serică, aglutininele la rece, RBW sînt tranzitoriu pozitive;

— evoluție rapidă spre vindecare.

d) GNDA toxic-alergică:

— anamneză revelatoare (seroterapie, vaccinări, medicamente, alimente etc.);

— simptomatologie mai discretă;

— existența altor manifestări alergice.

5. Diferențierea de GNA secundare unor boli generale:

a) GNA din endocardita bacteriană subacută:

— recunoașterea existenței unei endocardite bacteriene subacute pe baza semnelor clinice caracteristice (vechi cardiac, de obicei valvular, care face la un moment dat febră, splenomegalie discretă, manifestări cutanate etc.) și a datelor biologice (anemie, hemoculturi pozitive). Descoperirea unei hematurii persistente la un valvular trebuie suspectată de endocardită bacteriană subacută;

— modificările urinare sînt identice cu cele din GNDA, dar HTA, edemele și IR se observă rar.

b) NG din purpura Henoch-Schönlein:

— prezența erupției purpurice, a artralgiilor și sindromului abdominal;

— în rest atenție, purpura reumatoidă poate prezenta toate semnele clinice ale unei GNDAPS.

6. Diferențierea de alte nefropatii:

a) Pielonefrita acută:

— lipsește istoricul de infecție faringo-amigdaliană;

— febră mare, dureri lombare, disurie, leucociturie, uroculturi pozitive;

— lipsesc HTA, edemele;

— ASLO și complementul seric prezintă valori normale.

b) Nefritele tubulo-interstițiale acute: pretează la dificultăți de diagnostic cu GNDA poststreptococică formele oligo-anurice. Criterii de diferențiere:

— istoricul (stare septicemică, stare de șoc, infecție postabortum etc.);

— lipsa edemelor;

— hipotensiune arterială, proteinurie extrem de redusă, osmolaritate urinară scăzută.

7. Diferențierea de unele proteinurii:

a) Proteinuria febrilă: nu depășește, de regulă, 0,5 g‰, iar sedimentul urinar nu conține decît puține elemente figurate și niciodată cilindrii eritrocitari.

b) Proteinuria ortostatică: cedează în decubit dorsal și reapare în ortostatism, nu depășește 1 g/24 ore, iar probele funcționale renale sînt normale.

Evoluție și prognostic. Evoluția GNDAPS este variabilă, depinzînd de virulența germenilor, reactivitatea organismului, precocitatea instituirii și corectitudinea tratamentului.

Evoluția se face în mai multe stadii, diferit prezentate de autori. Pilgerstorffer separă 3 stadii evolutive: stadiul de edem, de eliminare a apei și de vindecare. Tonea și colab. identifică 5 stadii evolutive: subclinic, de stare, agravare, ameliorare și vindecare.

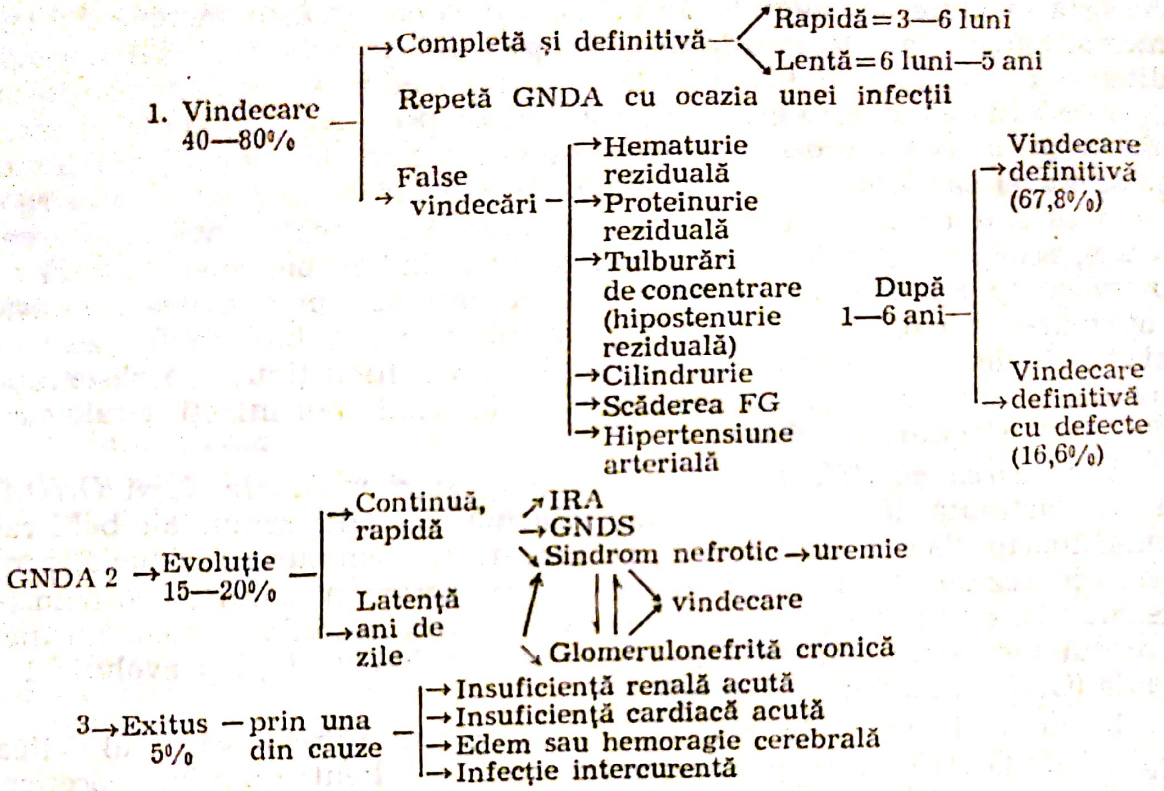
Căile evolutive ale GNDAPS sînt trei: vindecare, exitus, cronicizare (tabelul 5.5).

1. *Vindecarea completă*, eventualitatea cea mai frecventă la copil, estimată la 75—95%, nu ar depăși la adult 5%. Totuși, Hamburger, consideră că și la adult vindecarea este frecventă. Afirmarea unei vindecări trebuie făcută după urmărirea evoluției timp de mai mulți ani, fără a exista cea mai mică sechelă (proteinurie, hematurie, HTA). În general, întîi dispare proteinuria după cîteva săptămîni, apoi hematuria după cîteva luni. Dacă după 1 an, una dintre acestea sau amîndouă persistă, prognosticul este mai rezervat, dar vindecarea rămîne încă posibilă. După Hamburger, persistența unei proteinurii sau hematurii izolate nu are valoare de sechelă. Actualmente se consideră că existența lor implică un prognostic rezervat. De la introducerea puncției bioptice s-a putut constata uneori dispariția totală a tulburărilor clinice și biologice cu persistența însă a unor modificări histologice. Rămîne să se precizeze care este semnificația prognostică a unor asemenea situații. Cît despre HTA aparent primitivă, ea nu ar fi mai frecventă la adult la subiecții care au avut o GNDA în copilărie decît la subiecții martori.

2. *Evoluția mortală.* Vechile statistici o apreciau la 5—10%, ea survenind în general prin insuficiență cardiacă, tulburări cerebrale, stare septicemică. Terapeutica actuală a redus considerabil frecvența și gravitatea acestor complicații, astfel încît nici un exitus nu ar mai trebui să se producă în faza acută. Practic, exitusul nu se mai observă decît în formele în care distrugerea renală se produce în cîteva săptămîni și care, pentru acest motiv, justifică denumirea de „GNA maligne“.

Tabelul 5.5

Căile evolutive ale GNDA poststreptococice



1. Vindecare 40—80%
Completă și definitivă
Rapidă=3—6 luni
Lentă=6 luni—5 ani
Repetă GNDA cu ocazia unei infecții
False vindecări
Hematurie reziduală
Proteinurie reziduală
Tulburări de concentrare (hipostenurie reziduală)
Cilindrurie
Scăderea FG
Hipertensiune arterială
După 1—6 ani
Vindecare definitivă (67,8%)
Vindecare definitivă cu defecte (16,6%)
GNDA 2
Evoluție 15—20%
Continuă, rapidă
Latentă ani de zile
IRA
GNDS
Sindrom nefrotic
uremie
vindecare
Glomerulonefrită cronică
3 Exitus 5%
prin una din cauze
Insuficiență renală acută
Insuficiență cardiacă acută
Edem sau hemoragie cerebrală
Infecție intercurentă

În prezent, mortalitatea generală în GNDA este apreciată la 1—2%.

3. *Trecerea la cronicitate:* anumite forme de GNDAPS nu sînt urmate de dispariția completă a simptomelor clinice și biologice. Această continuitate evolutivă se prezintă în mai multe moduri:

Formele cu evoluție progresivă continuă sau subacută: manifestările clinice și biologice inițiale se prelungesc fără nici o remisiune: este „forma subacută“ a autorilor anglosaxoni, denumită încă „forma proliferativ subacută“ sau „rapid progresivă“. Unele din aceste forme evoluează către moarte în cîteva săptămîni sau luni, aparținînd grupului „GN maligne“. Altele prezintă faze de remisiune relativă, avînd o repriză evolutivă rapidă, adesea marcată de constituirea unui SN tranzistor. Unele din aceste forme pot diminua în intensitate după cîteva luni de evoluție și intră într-o fază relativ latentă, în care persistă proteinuria, hematuria, alterarea funcțională renală. Mai devreme sau mai tîrziu, formele trec în stadiul de GNC. Aceste forme cu evoluție complexă, în care insuficiența renală, HTA, perioada nefrotică, se combină cu rapiditate evolutivă variabilă, sînt uneori denumite „forme nedeterminate“.

Formele cu perioade de remisie (evoluție lentă sau latentă). Uneori, regresiunea simptomelor fazei acute pare satisfăcătoare, proteinuria și hematuria microscopică rămîn mai importante și mai durabile decît în formele care evoluează către vindecare. Această perioadă de latență se poate prelungi numeroși ani, în timpul cărora persistența unei atingeri renale poate trece total neobservată, în lipsa unei supravegheri biologice sistematice. Posibilitatea unei vindecări persistă încă mai multă vreme, dar probabilitatea instalării unei GNC crește pe măsură ce timpul trece. Această evoluție devine certă în momentul în care reapar manifestări clinice și paraclinice: hematurie macroscopică, SN tranzitoriu, HTA sau modificări ale vaselor la FO. Înaintea acestui stadiu, viitorul nefrologic al „perioadei latente" este greu de prevăzut. Biopsia renală poate fi de mare ajutor în această perioadă, relevînd adesea leziuni ireversibile (hialinoză și scleroză) sau proliferare epitelială. Aceste forme evolutive puțin zgomotoase sînt calificate tradițional „latente". Persistența unei VSH accelerate, scăderea complementului seric, ar fi indici biologici posibili de permanență a procesului evolutiv. Dar absența acestor modificări nu este suficientă pentru a-l exclude. Acest stadiu este mai bine să fie lăsat liniștit, cît timp procesul rămîne stabil, bolnavul fiind ținut sub observație periodică și tratat imediat cu penicilină G în cazul unor infecții virale care pot activa streptococii ubicuitari.

Vindecarea cu defecte (falsă vindecare, stări reziduale după GNDA) a fost susținută de Volhard. După dispariția celorlalte semne ale bolii rămîne foarte discret unul singur, care poate fi: hematurie reziduală, proteinurie reziduală, HTA, tulburări de concentrare a urinii (hipostenurie reziduală), cilindrurie, scăderea FG. Majoritatea autorilor actuali nu mai acceptă vindecarea cu defect, aceasta constituind de fapt o evoluție latentă (GNC în stadiul de latență).

Reșutele și recidivele. Este recunoscut de multă vreme că un al doilea episod de GNDA nu se produce decît foarte rar. Pentru motive teoretice, fondate pe practicarea antibioterapiei precoce a infecțiilor rino-faringiene care preced adesea GNDA, unii cred că ar putea prezice o creștere a frecvenței recidivelor. Nu trebuie evident să se confunde cu o recidivă un episod de exacerbare pasageră în cursul fazei zise latente. Aproximativ 20% din subiecții în această situație ar prezenta, în adevăr, o exacerbare a unor simptome latente, uneori precedate de o nouă angină sau după o vaccinare intempestivă: hematuria care devine macroscopică, degradarea funcțională renală. Aceste episoade, uneori febrile, sînt în general tranzitorii și o nouă fază latentă se scurge după stingerea lor, pînă ce boala trece definitiv în GNC. O macrohematurie recidivantă constituie indicație pentru biopsie, dacă se dovedește de origine glomerulară. Adesea în asemenea cazuri substratul este o glomerulonefrită mesangioproliferativă cu forma ei particulară, așa-numita nefrită cu IgA, care impune încercarea unui tratament antiflogistic.

Criterii generale de diagnostic evolutiv al GNDA. O importanță deosebită, în conduita terapeutică îndeosebi, o are precizarea faptului dacă bolnavul este vindecat, se află în curs de vindecare sau și-a cronicizat boala. Pentru aprecierea acestor situații, o valoare particulară au: hematuria și proteinuria, HTA, clearance-urile renale și puncția-biopsie renală.

a) Hematuria și proteinuria: dacă după o perioadă de evoluție a GNDA:

— proteinuria și hematuria dispar, se poate considera cazul vindecat;

— persistă urme de proteine și microhematurie discretă, atunci cazul respectiv este fie pe cale de vindecare, fie că evoluează spre cronicizare;

— proteinuria netă și sedimentul urinar patologic, înseamnă o evoluție lentă a bolii sau cronicizare.

b) HTA: — normalizarea TA nu corespunde obligatoriu vindecării, ea putînd fi prezentă și în stadiu latent al cronicizării;

— persistența HTA după dispariția sau atenuarea celorlalte semne, traduce fie GNDS, fie GNC.

c) Clearance-urile renale trebuie interpretate în lumina datelor clinice. Ele vor fi repetate la intervale regulate și comparate pentru a surprinde sensul evoluției bolii. O valoare deosebită o are FF, care este scăzut constant în GNDA; ameliorarea ei denotă ameliorarea GNDA.

d) Puncția-biopsie renală, care precizează exact tipul leziunilor și întinderea lor, are o valoare certă pentru diagnostic și ajută mai ales în cazurile litigioase.

Complicații. În cursul GNDA pot surveni o serie de complicații, care să întunece prognosticul:

1. *Insuficiența renală acută,* complicație gravă, deoarece statisticile arată că 52$^0/_0$ dintre bolnavii care fac anurie, mor. Mecanismul anuriei se datorește fie edemului interstițial, fie leziunilor glomerulo-tubulare masive.
2. *Insuficiența cardiacă,* anunțată de trecerea de la bradicardie la tahicardie.
3. *Edemul pulmonar acut,* apare fie ca o consecință a insuficienței ventriculare stîngi, fie datorită capilaritei difuze.
4. *Hemoragia cerebrală,* îndeosebi la bolnavii vîrstnici.
5. *Eclampsia* cu crize convulsive de diferite grade.
6. *Infecții* prin scăderea rezistenței organismului (pneumonii, bronhopneumonii, stări septice urinare, cutanate etc.).

Tratamentul GNDA trebuie să fie un tratament profilactic, iar dacă boala s-a instalat, trebuie aplicat cît mai precoce. Tratamentul va fi individualizat, în raport cu forma clinică, stadiul evolutiv, toleranța bolnavului. Se urmărește înlăturarea factorilor etiologici determinanți și favorizanți, corectarea tulburărilor fiziopatologice și a simptomelor intense. Tratamentul mai are ca obiectiv să prevină sau să vindece accidentele acute și să împiedice evoluția spre cronicitate.

Tratamentul GNDA este profilactic și curativ.

A. Tratamentul profilactic cuprinde: profilaxia bolii, a complicațiilor și a recăderilor.

1. *Profilaxia bolii* se realizează prin tratarea precoce și corectă a infecțiilor acute susceptibile să se complice cu GN (angine, scarlatină, erizipel etc.), a infecțiilor de focar, precum și înlăturarea factorilor favorizanți. O importanță deosebită o capătă combaterea acestor infecții în colectivități. În acest scop, este nevoie de controale bacteriologice repetate, depistarea precoce a purtătorilor de germeni etc.

Tratamentul infecțiilor streptococice se realizează cu Penicilină cristalină — 400 000 u.i. la 4—6 ore, sau benzatinpenicilină pe cale orală, timp de 12—20 zile.

Este indicat să se trateze și contacții infecțiilor cu streptococ nefritigen. Esențială pentru profilaxia bolii este aplicarea precoce a terapiei din prima, cel mult a doua zi de la apariția infecției, deoarece procesul de sensibilizare odată constituit evoluează pe cont propriu.

În caz de infecție de focar (rino-faringian, sinuzal, otic, dentar, amigdalian) se impune asanarea chirurgicală sub protecție de antibiotice, pentru a preveni afectarea renală.

În orice infecție acută sau infecție de focar se vor face controale repetate de urină, pentru a sesiza din timp atingerea renală. Uneori se impune: repausul la pat, reducerea aportului de proteine și sare, plus penicilinoterapie.

Evitarea frigului, umezelii, oboselii excesive, traumelor psihice etc., completează măsurile indicate mai sus.

2. *Profilaxia complicațiilor* se realizează prin tratarea cît mai precoce și corectă a GNDA. Se vor evita: suspendarea timpurie a tratamentului, solicitarea funcțională a rinichiului, gesturile terapeutice eroice (îndeosebi administrarea de soluții hipertonice) care pot agrava evoluția bolii.

3. *Profilaxia recăderilor* necesită menținerea pe o perioadă mai îndelungată a tratamentului curativ, existînd pericolul reaprinderii infecției streptococice. Tratamentul va fi suspendat în momentul vindecării GNDA. Pentru aceasta se iau drept criterii normalizarea T.A. și a sedimentului urinar și dispariția proteinuriei. Dacă se înregistrează modificări ale acestor parametri după 3 zile de regim cu 3 g sare pe zi, boala se consideră nevindecată.

B. Tratamentul curativ: 1. *Regimul igieno-dietetic:* a) *Repausul* la pat, în cameră spațioasă, bine aerisită, luminoasă trebuie menținut pînă la dispariția edemelor, HTA, hematuriei și revenirii la normal a VSH. Dacă după 3 luni au dispărut edemele și sindromul urinar, însă persistă HTA, bolnavul poate fi mobilizat, considerîndu-se boala cronicizată. Dacă după 2—3 luni au dispărut edemele și HTA și VSH a revenit la normal, dar sindromul urinar nu s-a ameliorat, se va prelungi repausul la pat. Repausul poate fi suspendat numai dacă există semne certe de ameliorare a sindromului urinar. Unii autori sînt de părere că în orice caz prelungirea repausului peste 3 luni este practic inutilă. Reluarea activității se face treptat, inițial cu mici plimbări în cameră, apoi se va trece progresiv la activitatea curentă.

În opoziție cu cei care cred că repausul devine inutil peste 3 luni, unii autori consideră că atitudinea cea mai prudentă constă în repetarea examenelor de urină și a VSH după reluarea activității și, în cazul alterării lor, recomandă prelungirea repausului încă 10—14 zile, după care se va continua supravegherea paraclinică.

b) *Regimul dietetic* a fost mult controversat. Mult timp a fost practicată cura de foame și sete (de post prelungit) recomandată de Volhard, urmată de un șoc de apă (Wasserstoss). Astăzi, pe baza experienței acumulate, s-a renunțat definitiv la cura Volhard. Ceea ce este util însă este restricția de sare cît mai precoce posibil. Ea este necesară pînă la reluarea unei diureze normale și revenirea la o natriureză importantă. Restricția protidică pare să nu fie însoțită de ameliorări mult mai nete decît aportul normal. De aceea, în absența unei IR notabile, nici o altă prescripție dietetică decît restricția de Na^+ severă nu pare a fi indispensabilă.

În forma comună se prescrie la început un regim echilibrat compus îndeosebi din glucide și lipide (fructe, legume, zahăr, ulei, unt), cu proteine 0,5 g/kgcorp/zi la adult, 1 g/kgcorp la copil, fără sare, cu un aport de apă adaptat eliminărilor urinare.

2. *Tratamentul antiinfecțios,* reprezintă singurul tratament etiologic al GNAPS. Întrucît streptococul hemolitic este sensibil la Penicilină, aceasta se va administra timp de 14—20 zile, cîte 400 000—600 000 u.i. din 4 în 4 ore. În caz de alergie la Penicilină, se vor folosi Eritromicina 2 g/zi sau Tetraciclina 2 g/zi. Atitudinea cea mai înțeleaptă pare continuarea tratamentului cu Penicilină preparate depozit (Moldamin) — 1 200 000 u.i. la 7—14 zile pînă la vîrsta de 40 de ani, dacă GNDA a apărut în copilărie, sau timp de 2 ani, dacă boala a apărut la adult.

Asanarea focarelor de infecție pe cale chirurgicală va fi făcută la rece, după 3 luni de la debutul bolii, sub protecție de antibiotice. În stadiul acut sînt permise numai intervențiile urgente (deschiderea unui flegmon amigdalian, extracția unui dinte abcedat sau puncția unui sinus), de asemenea sub protecție de antibiotice. Hamburger consideră că asanarea focarelor de infecție și în special amigdalectomia nu ar fi urmată de rezultate mai bune; mai mult, el a observat accentuări ale hematuriei, proteinuriei, care durează cîteva zile, dar se pot prelungi. Este adevărat că asanarea focarului de infecție este uneori urmată de agravări tranzitorii, cu accentuarea hematuriei, proteinuriei, VSH și leucocitozei, dar aceasta depinde de alegerea momentului asanării.

3. *Tratamentul patogenic* se va face cu heparină, datorită acțiunii sale inflamatorii, anticoagulante și anticomplementare. Se poate administra i.v. 100 mg la 4—6 ore interval, astfel încît doza zilnică să fie de 250—600 mg, pentru a menține timpul de coagulare în jur de 30 minute. Ea poate fi administrată și s.c. sub formă de heparinat de calciu (Calciparine) în doză de 25 000 u., la 12 ore interval. Durata de administrare este cca 2 luni.

La acest tratament se poate adăuga dipiridamolul (Persantin) în doză de 150—300 mg/zi.

Celelalte mijloace terapeutice patogenice: corticoizii, antiinflamatoarele, antihistaminicele, vitaminele, calciul etc., nu au dat rezultatele scontate. Același lucru se poate spune despre imunodepresoare, deși unii autori comunică rezultate favorabile. Administrarea de gama-globuline preconizată de unii autori, este periculoasă. Este interzisă vaccinarea și seroterapia ani de zile de la debutul bolii.

4. *Tratamentul complicațiilor* necesită supravegherea strictă a bolnavilor și controale biologice repetate.

— HTA impune regim desodat și administrarea de antihipertensive (Clonidină, Hipopresol, Aldomet), iar în caz de valori mari — diazoxid 150 mg i.v.

— Edemul pulmonar acut va fi tratat după regulile clasice: morfină, oxigen, diuretice cu acțiune rapidă (Furosemid) i.v., eventual sîngerare (500—800 ml), tonicardiace majore i.v.

— Edemul cerebral necesită antihipertensive (Clonidină, Hiposerpil), diuretice (Furosemid), sîngerare venoasă masivă, sedative și, la nevoie, puncție lombară (care uneori poate fi periculoasă).

— Insuficienţa renală acută va fi controlată cu Manitol sau Furosemid şi, la nevoie, hemodializă pînă la revenirea diurezei.

Întrucît vindecarea GNDA nu poate fi afirmată înainte de 1—2 ani, bolnavul va fi dispensarizat, controlat periodic şi tratat în raport cu evoluţia bolii. În acest scop, o importanţă deosebită o are informarea bolnavului privind boala sa şi evoluţia ei, necesară pentru a-i cîştiga complianţa.

GLOMERULONEFRITELE DIFUZE ACUTE NESTREPTOCOCICE

GNDA nestreptococice, mai rare decît GNDAPS, au o simptomatologie asemănătoare GNDA poststreptococice, dar şi unele particularităţi clinico-biologice şi evolutive. Sînt împărţite în:

1. GNDA infecţioase nestreptococice.
2. GNDA virotice.
3. GNDA toxic alergice.

GNDA infecţioase nestreptococice sînt produse de alţi germeni decît streptococul: stafilococ, pneumococ, meningococ, colibacili, bacil difteric, tific şi paratific etc. Boli infecţioase în cursul cărora poate apărea o GNDA sînt: pneumonia, infecţiile cu stafilococ, bruceloza, febra tifoidă, tifosul exantematic, febra Q, leptospiroza ictero-hemoragică. Nu este exclus însă ca aceste GNDA să se datorească unei infecţii streptococice asociate.

Widal, Nonnenbruch şi alţii au arătat că în aceste cazuri nu germenul găsit este agresiv pentru rinichi, ci tot streptococul, care pînă atunci se găsea în stare latentă. Infecţia respectivă deschide poarta infecţiilor streptococice, activînd mecanismul infecto-alergic streptococic.

De cele mai multe ori, GNDA infecţioase nestreptococice apar parainfecţios şi mai rar postinfecţios.

Nefropatia din leptospiroza ictero-hemoragică (boala Weil-Vasiliev, provocată de leptospira ictero-hemorrhagiae) se aseamănă puţin cu GNDA; leziunile sale histologice sînt obişnuit predominent interstiţiale. S-au descris totuşi şi forme cu leziuni glomerulare analoage cu cele ale GNDA.

În tifosul exantematic frecvenţa apariţiei GNDA este diferit apreciată: 25% după Randerath şi 78% din cazuri după Allen.

Din GNDA parazitare sînt cunoscute leziunile glomerulare în cursul paludismului şi trichinelozei.

GNDA virotice. Prezenţa GNDA virotice a fost dovedită prin izolarea virusului (Sakamoto) şi prin producerea experimentală. Argumentele care pledează pentru etiologia virală a unor GNDA sînt:

— apariţia nefropatiei în contextul unei boli virale;

— pozitivitatea reacţiilor serologice sau creşterea titrului de anticorpi specifici;

— prezenţa virusului în urină şi a antigenilor virali la nivelul glomerulului;

— culturile faringiene pentru streptococ hemolitic şi reacţia ASLO sînt negative.

Numeroase virusuri ar avea potenţial nefritigen: mononucleoza infecţioasă (în 3% din cazuri), rujeola, parotidita epidemică, varicela, variola, gripa, arbo-virusuri, virusuri Coxsackie, Echo-virusuri.

Au fost descrise 2 forme clinice de GNDA virotice:

a) GNDA virotică epidemică, semnalată la noi în țară de A. Moga.

b) Nefrita de campanie (nefrita de tranșee, nefrita à frigore, nefrita de război, trench nephritis, field nephritis, Kriegsnephritis). Nu apare postinfecțios în sensul că nu există interval liber între ascensiunea febrilă și apariția edemelor, ele făcîndu-se simultan. Are caracter epidemic. Este extrem de hidropigenă. Myhrman a descris o nefropatie virală epidemică în nordul Scandinaviei, iar Radoșevici în Yugoslavia. Debutul este acut și de tip infecțios (frison, febră, cefalee, oboseală, uneori diaree); precesiunea unei infecții rino-faringiene este rară. Leziunile histologice sînt cele de GNDA și inflamația interstițială este uneori predominantă. Diferitele posibilități evolutive ar fi ca ale GNDA.

GNDA toxic-alergice (neinfecțioase). Foarte rar GNDA are o etiologie neinfecțioasă. Se menționează apariția GNDA în boala serului, după vaccinări, după unele medicamente (sulfamide, aspirină, chinină, săruri de aur etc.), după unele intoxicații alimentare (ciuperci, crustacei) sau după toxice industriale (tetraclorură de carbon, plumb, mercur, arsen) și substanțe antestezice (cloroform, luminal etc.). Mecanismul de producere ar fi imunologic sau toxic-alergic.

GLOMERULONEFRITELE FOCALE ȘI SEGMENTARE

În glomerulonefritele focale și segmentare (GNF) leziunile glomerulare sînt localizate numai la un număr de glomeruli (focale) din populația glomerulilor, sau numai la o parte din lobulii glomerulului (segmentare) GNF pot fi primare (GNF primară) sau să apară în cursul a diferite boli (boala lupică, purpura reumatoidă, sindromul Goodpasture, endocardita bacteriană subacută, granulomatoza Wegener, sindromul Alport).

Problema GNF necesită unele comentarii. Volhard și Fahr, descriind GNF hemoragică, au definit prin 4 trăsături această boală:

— apariția intrainfecțioasă;

— leziuni limitate la cîțiva glomeruli sau numai la unele anse capilare glomerulare;

— simptomatologie redusă la sindromul urinar (hematurie, proteinurie, cilindrurie) cu absența edemelor, HTA și a semnelor de insuficiență renală;

— evoluție favorabilă și prognostic bun.

Cercetările ulterioare au zdruncinat într-o oarecare măsură concepția școlii germane (Volhard și Fahr) privind GNF, considerîndu-le forme abortive ale GNDA. Astfel, diferențierea GNF de cele difuze nu are de multe ori importanță, în practică, deoarece uneori nefritele etichetate „în focar“ pot evolua spre GNDA cu insuficiență renală (Geldrich). Localizarea leziunii în focar sau extinderea ei difuză depinde de fapt de capacitatea de reacție a organismului și a rinichiului în special, față de factorii etiologici. În sprijinul acestui fapt vin datele rezultate din nefrita experimentală a lui Masugi. Acesta a demonstrat că extinderea leziunilor depinde de doza de ser nefrotoxic și de reactivitatea animalului. Mai mult încă, s-a constatat că leziunile de GNF nu diferă de cele din GNDA; deși tabloul clinic era de GNF, leziunile găsite la necropsie erau ori difuze, ori există o glomerulită cu proliferare celulară discretă și inegal repartizată sau chiar un rinichi aparent normal (Richet).

Din aceste date rezultă că GNF nu reprezintă practic o entitate nosologică și nici măcar o entitate anatomoclinică. Ea este o formă atenuată a GNDA, cu aceeași etiopatogenie și aceleași direcții de evoluție ca aceasta (vindecare sau cronicizare).

GNF primară poate să apară intra- sau postinfecțios, avînd de regulă un debut brusc.

Etiologia nu este bine precizată. Unii autori consideră că agentul etiologic cel mai frecvent este streptococul hemolitic, în timp ce alții o pun pe seama infecției virale.

Patogenie. GNF primară nu diferă ca patogenie de GNDA. De altfel, toți autorii sînt de acord că apariția unei GNDA sau GNF depinde de reactivitatea subiectului în momentul agresiunii microbiene, precum și de varietatea agentului. În cazul GNF este vorba de obicei de normoergie.

Morfopatologie. GNF se deosebește de GNDA prin următoarele caractere histologice:

— Leziunile nu interesează decît o parte din glomeruli, ceilalți fiind normali (glomerulită focală).

— Leziunile interesează numai o parte din lobulii glomerulului (glomerulite segmentare).

— Leziunile glomerulare sînt de obicei localizate la periferia ghemului capilar glomerular.

Leziunile pot avea următoarele aspecte: leziuni proliferative mixte (endocapilare, extracapilare și intercapilare), de intensitate variabilă și proliferarea celulelor mezangiale (fig. 5.8). În stadiile ultime cicatriceale apar sinechii glomerulo-capilare, leziuni fibroase sau hialine. Evoluția leziunilor se face în majoritatea cazurilor către vindecare, deși există și posibilitatea extinderii lor.

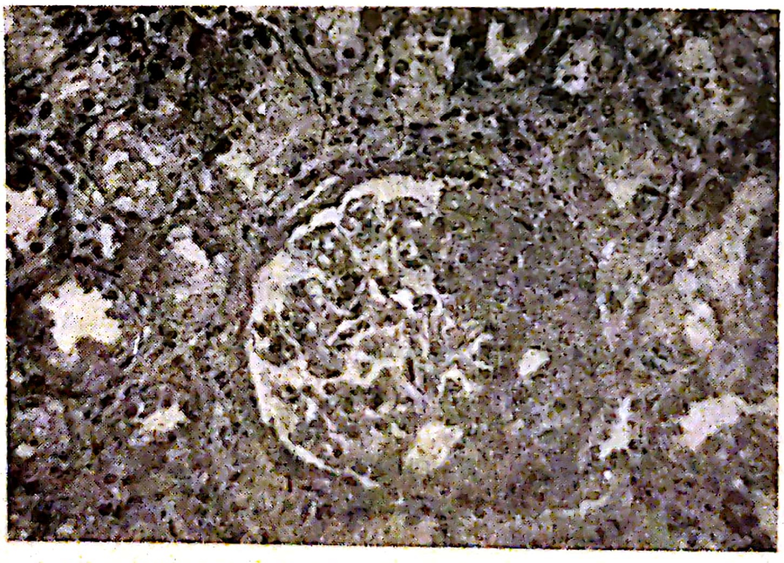


Fig. 5.8. Glomerulonefrită focală proliferativă.

Imunofluorescența arată în GNF primară depozite de IgA în mezangiu de aspect granulos sau fibromatos, care mai cuprind cantități mici de IgG, beta$_1$C-globuline și fibrinogen (fig. 5.9).

Tablou clinic și paraclinic. — Debutul este acut, cu frisoane, febră, dureri lombare, cefalee, tulburări digestive, apărute intrainfecțios sau la scurt interval după episodul infecțios.

— Absența edemelor, HTA, retenției azotate și a modificărilor FO sînt elemente de bază pentru diagnosticul diferențial.

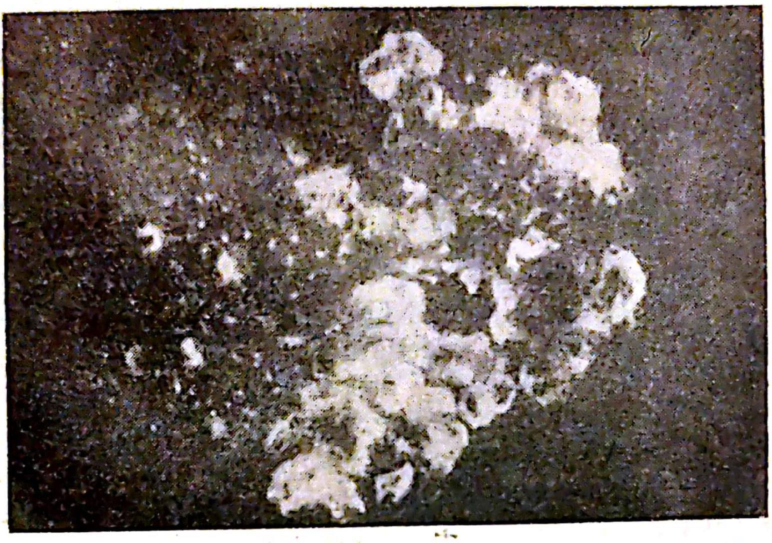


Fig. 5.9. Glomerulonefrită focală (imunofluorescență cu anticorpi IgM).

— Sindromul urinar are următoarele aspecte:

— diureză normală, rareori oligurie;

— proteinurie inconstantă, sub 1—2 g‰;

— hematurie (elementul cel mai caracteristic) macroscopică sau microscopică;

— cilindrurie inconstantă, necesitînd examene repetate sau concentrate urinare.

— Examenul hematologic relevă, ca modificări patologice, doar o anemie normocromă moderată și leucocitoză (cînd focarul este activ).

— Explorările funcționale renale arată: FG ușor redus, FF scăzută; celelalte explorări sînt în limite normale.

Forme clinice. a) *Forma acută* apare intra- sau postinfecțios, cu hematurie macroscopică în primele zile și apoi microscopică, cu o durată de 2—3 luni, însoțită de reducerea moderată a FF.

b) *Forma hematurică recidivantă* se caracterizează prin repetarea de episoade hematurice, la intervale variabile, în legătură cu un focar infecțios sau alți stimuli (para-alergie) ori independent, între ele sedimentul urinar fiind normal.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe debutul de obicei acut al bolii, existența unei hematurii micro- sau macroscopice, cilindrii hematici și proteinurie moderată și lipsa celorlalte semne de suferință glomerulară (edeme, HTA, IR). Biopsia renală este evocatoare.

Diagnosticul diferențial se va face: 1) cu GNDA sau cu puseurile acute ale GNC. În formele tipice ale GNDA există caractere nete de diferențiere (edeme, HTA); în formele cu simptomatologie mai săracă demarcația este mai greu de făcut. În GNC în puseu acut, pe lîngă sindromul urinar, HTA, edeme, există hipostenurie.

2) Afecţiunile aparatului urinar (uropatii) care evoluează cu hematurie: tuberculoza renală, litiaza renală, tumorile renale, hidronefroza, pielita, angiomul papilar, traumatismele renale, cistite, litiază şi tumorile vezicale, afecţiuni ale prostatei şi uretrei, malformaţii renale sau de căi urinare. Prezenţa cilindruriei la examene repetate semnează originea glomerulară şi infirmă hematuriile de natură chirurgicală.

3) Hemopatii (leucoze, diateze hemoragice) care se pot însoţi de hematurie. Prezenţa celorlalte semne caracteristice acestora ajută mult diagnosticul.

4) Excesul de anticoagulante (heparină, dicumarinice); oprirea medicaţiei duce rapid la dispariţia hematuriei.

Evoluţia bolii este de regulă spre vindecare. Există însă şi forme recidivante, sau care evoluează către GNC şi IR. Uneori poate dura mai mulţi ani, căpătînd o evoluţie cronică; această formă a fost denumită GNF prelungită sau persistentă. Hamburger crede că GNF ar reprezenta o formă de trecere către GNC, bazîndu-se pe extinderea leziunilor constatată la puncţii bioptice renale repetate.

Tratamentul se face în general după aceleaşi principii cu ale GNDA. Repausul este însă de durată mai scurtă, iar regimul dietetic va fi normocaloric, uşor hipoproteic şi hiposodat, pentru ca după 2—3 săptămîni să se treacă la un regim complet.

Tratamentul antiinfecţios este identic cu al GNDA. În schimb, asanarea chirurgicală a focarului de infecţie se face după ce a trecut faza finală acută, aceasta ducînd la vindecare. Numai în formele care recidivează, sau au tendinţa la cronicizare, se pot aplica imunodepresoarele, antiinflamatoare sau dacă există SN, corticoizi.

Este necesară urmărirea periodică, în special a sindromului urinar timp de 1—2 ani.

GLOMERULONEFRITA DIFUZĂ SUBACUTĂ (MALIGNĂ)

Glomerulonefritele difuze subacute (GNDS) sînt definite printr-un criteriu histologic: proliferare întinsă a celulelor epiteliale în peste 60% din glomeruli. Acestei definiţii îi corespunde în general un tablou clinic evocator descris sub numele de „GN malignă" (în Franţa), de „GN rapid-progresivă" (S.U.A.) sau de GN extracapilare. Argumentele morfologice şi evolutive sugerează că este vorba de un sindrom polimorf prin diversitatea leziunilor floculusului, acestea complicîndu-se d'emblée sau secundar de o proliferare epitelială; de asemenea, cauzele şi mecanismele implicate sînt variabile. Caracterului stereotip al tabloului clinic (IR subacută probabil determinată de proliferarea extracapilară) se opune polimorfismul leziunilor flocusului. Unicitatea, situaţia nosologică şi mecanismul sindromului sînt discutate.

Nu există încă o unitate de vederi cu privire la această entitate. În concepţia obişnuită GNDS este considerată o formă clinică gravă de GNDA oligo-anurică, asociată sau nu cu infecţia streptococică şi caracterizată histopatologic printr-o proliferare intensă a celulelor epiteliale capsulare sub forma de semilună. Evoluţia este de obicei extrem de gravă către exitus. Unii autori, plecînd de la faptul că manifestările clinice şi aspectul histopatologic caracteristic sînt similare într-un număr mare de afecţiuni, consideră că GNDS reprezintă un sindrom comun următoarelor afecţiuni:

— GNDA poststreptococică oligo-anurică.
— GNDS aparent primitivă (nestreptococică).
— Glomerulita necrotizantă acută prin hipersensibilizare.
— Vasculita necrotică acută.
— Sindromul Goodpasture.
— Granulomatoza Wegener.
— Poliarterită nodoasă şi LED.
— Purpura Henoch-Schönlein.
— Angeita de hipersensibilizare.
— Sindromul hemolitic-uremic.
— Endocardita bacteriană.
— Crioglobulinemia mixtă.

Pollak şi Mendoza (citaţi de Zosin) menţionează că afecţiunile din acest grup, deşi prezintă caractere clinice comune, pot fi diferenţiate de GNDS propriu-zisă prin antecedente, istoric, laborator, biopsie renală.

GNDS aparent primitivă (nestreptococică) trebuie considerată o entitate clinică cu caractere distincte:

— absenţa antecedentelor de infecţie faringiană;
— titrul ASLO normal şi complementul seric normal;
— HTA se observă rareori;
— histologic proliferare extracapilară şi formarea rapidă de semilune;
— evoluţie către exitus;
— în imunofluorescenţă depozite de IgG şi beta$_1$C-globuline cu distribuţie lineară de-a lungul MGB, sugerînd că boala se datorește anticorpilor anti MBG.

Etiologie. GNDS reprezintă 1% din totalitatea NG şi apare la toate vîrstele.

Ea poate să se constituie după o infecţie acută, sau un focar infecţios, fără a se putea izola un anumit germen.

Uneori se consideră a avea o etiologie streptococică, fără a se putea demonstra cert acest lucru. Se consideră că GNDS poststreptococică nefiind decît o formă particulară de evoluţie a GNDA, prezintă aceeaşi etiopatogenie ca şi aceasta.

Cu excepţia lui Fr. Reubi, care consideră GNDS drept o entitate de sine stătătoare, restul autorilor o consideră o formă evolutivă mai severă a GNDA.

Problema care se ridică este aceea a factorilor care determină evoluţia continuă, gravă şi rapidă către IR. Cauzele incriminate sînt: existenţa unui tip special de streptococ nefritigen, agresiune intensă şi masivă, reactivitate particulară a organismului sau tratament insuficient şi tardiv aplicat. Alteori, GNDS are caracter primitiv.

Patogenie. La baza producerii GNDS stă un mecanism imun. Ea poate îmbrăca aspectul unei NG prin anticorpi anti MBG (cel mai frecvent), sau prin complexe imune circulante. Uneori examenul fluorescent nu evidenţiază depozite imune.

Morfopatologie. În microscopia optică, spaţiul urinar este sediul unei proliferări celulare importante şi difuze a epiteliului glomerular, dezvoltată plecînd din foiţa parietală, cu prezenţa unui material heterogen (fig. 5.10). Hipercelularitatea este constituită din celule turgescente cu nucleu voluminos şi îmbracă aspectul unei semilune sau chiar al unei coroane, cuprinzînd floculusul şi provocînd plisarea membranelor bazale. Uneori, proliferarea celulară obstruează total spaţiul urinar, celulele putîndu-se chiar insinua între lobulii floculusului pe care îl dilacerează. Importanţa leziunilor extrinseci, ischemia floculară, dislocarea membranelor bazale urmată de fagocitoza lor, fac adesea imposibilă analiza leziunilor floculusului. Capsula este adesea discontinuă, permiţînd astfel o comunicare glomerulo-interstiţială. Leziunile interstiţiale inflamatorii şi tubulare sînt constante.

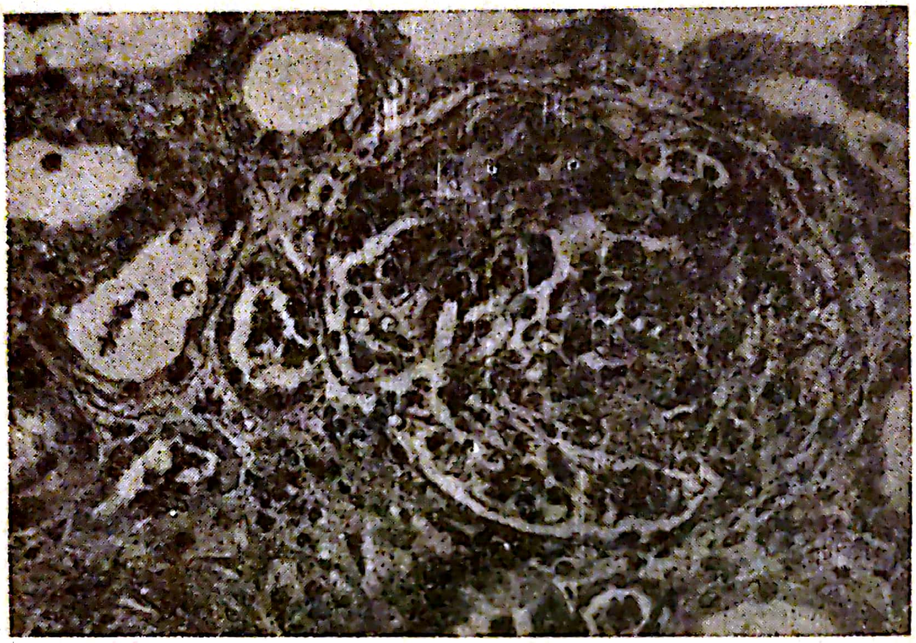


Fig. 5.10. Glomerulonefrită difuză rapid progresivă. Se remarcă adeziunea floculo-capsulară şi proliferarea epiteliului capsular.

Imunofluorescenţa relevă mai multe aspecte: uneori nu se observă nici un depozit de Ig şi de fibrinogen în floculus. Alteori, există depozite de IgG, IgA, C_3, granuloase, neregulate, cel mai adesea perietale. În sfîrşit, mai frecvent se observă o fixare parietală lineară, evocatoare pentru GN prin anticorpi anti MBG. Prezenţa de depozite de fibrină este frecventă.

Unele leziuni sînt evocatoare pentru o GN subiacentă: proliferare mezangială şi endotelială, depozite în floculus etc. Rareori se întîmplă să nu existe asemenea leziuni. De unde concluzia că proliferarea extracapilară pare să constituie o leziune supraadăugată unei GN subiacente. Leziunile extracapilare pot surveni fie d'emblée, fie secundar, cum sugerează unele evoluţii clinice. Raţiunile care ar fi la originea acestei brutale transformări rămîn necunoscute.

Depozite de fibrină prezente în spaţiul urinar joacă probabil un mare rol în geneza leziunilor extracapilare. În cursul nefritei Masugi la iepure, heparina permite să se prevină simultan formarea de semilune şi de depozite de fibrină (Vassoli, Halpern). Fibrina nu este probabil unica responsabilă de proliferarea extracapilară, căci administrarea la animal de substanțe coagulante provoacă rareori semilune, cu toată inducerea de fibrină în spațiul urinar (Vassoli). De altfel, depozitele de fibrină nu sînt constante la om.

Originea extravazării din fibrină rămîne subiect de controverse. Este posibil ca ea să provină din sîngele capilar care a traversat rupturile membranei bazale sau prin creșterea permeabilității capilare. Aceasta din urmă ar fi consecința unei activări a sistemului complementului, prin complexe imune circulante sau prin anticorpi anti MBG.

Odată fibrina depusă în spațiul urinar, rolul și funcția semilunelor rămîn incerte. Celulele epiteliale ar prolifera pentru a asigura fagocitoza fibrinei (Vassoli). Observarea în microscopia electronică a unor celule clare, părînd a fi histiocite, susține această ipoteză (Churg). Această funcție de fagocitoză s-ar putea de asemenea exercita asupra fragmentelor de MBG. Substanța membranoidă și colagenul prezente în semilune ar fi sintetizate de unele celule întunecate cu aspect de fibroblaști. Prin aceste două mecanisme, formarea semilunelor ar putea fi autoîntreținută, ceea ce ar explica raritatea cazurilor de reversibilitate.

Tablou clinic și biologic. a) *Debut, circumstanțe de descoperire.* Debutul este brutal și semnele polimorfe; diagnosticul este dificil în această perioadă. Manifestările urinare figurează printre primele simptome: o hematurie macroscopică inaugurală este frecventă. Uneori, edemele, întotdeauna moderate, sînt revelatoare. Oliguria nu este întotdeauna un semn precoce; ea nu există inițial decît rar. Semnele generale sînt adesea notate: febră, astenie, grețuri, cefalee. Manifestările extrarenale sînt deosebit de frecvente: artralgii fugace, sindrom gripal, edem pulmonar acut, revărsat pleural. Uneori, instalarea bolii pare să se facă în 2 timpi: proteinuria este descoperită inopinat, iar IR apare într-un al doilea timp, brutal, după 1—6 ani.

b) *Manifestări clinice și paraclinice:* odată instalată, boala este relativ monomorfă clinic. Mai multe semne evocă diagnosticul de GNDS:

— Proteinuria este constantă, redusă din cauza oliguriei. Cel mai adesea este o proteinurie neselectivă cu IgG, IgA și îndeosebi cu PDF;

— Hematuria este constantă, macroscopică mai ales;

— Edemele sînt rare, discrete;

— Insuficiența renală este, prin constanța și gravitatea sa, trăsătura dominantă a GNDS. În general, se observă oligurie, care apare la 10—30 zile după primele simptome, urmată quasiconstant de anurie completă. Există și cazuri de IR cu diureză conservată. În toate cazurile, ureea sanguină crește rapid, atingînd 200 mg% în 2—4 săptămîni, cu scăderea rezervei alcaline și hiperkaliemie;

— Caracterul adesea normal al T.A. este de subliniat față de gravitatea IR. O HTA ușoară apare rareori; răsunetul său rămîne moderat, așa cum demonstrează FO.

Examenele paraclinice arată: anemie constantă, precoce, importantă, leucocitoză ($>10\,000/mm^3$), uneori eozinofilie, VSH crescută, adesea peste 100 mm/l oră, hiperfibrinemie, hipoalbuminemie, creșterea alfa-2 globulinelor, a gama-globulinelor (prin fracțiunile IgG și IgA); această anomalie pare particulară în GNDS. Complementul seric este normal. Tomografiile arată rinichi de talie normală.

Boala evoluează rapid în 6 luni — 2 ani către IR gravă și exitus, ceea ce constituie o altă particularitate a bolii.

Diagnostic pozitiv. Elementul definitoriu pentru GNDS este existența unei proliferări celulare epiteliale atingînd cel puțin 60% din glomeruli. Nu este exclusă afectarea glomerulară de acest tip secundară unor boli de sistem: purpura reumatoidă, poliarterita nodoasă, sindromul Goodpasture, endocardita Osler, granulomatoza Wegener etc.; acestea sînt însă rare. Cît despre rolul infecției streptococice, subliniat de Scribner și de Kreis, el pare minor. Majoritatea autorilor consideră GN extracapilare ca „primitive" în majoritatea cazurilor.

Tabloul clinic și biologic al sindromului este astăzi bine conturat: sindromul nefrotic clinic și HTA sînt rare, în schimb insuficiența renală prezentă evoluează în cîteva luni (Hamburger).

Pentru GNDS primitivă pledează simptomatologia menționată, titrul ASLO și complementul seric normale. Leziunile renale sînt caracterizate printr-o proliferare intensă extracapilară și prezența de numeroase semilune.

Diagnostic diferențial. 1. Diferențierea de nefritele tubulo-interstițiale acute este dificilă cînd anuria din GNDS se instalează brusc, iar semnele clinice nu sînt evocatoare pentru o GN. Pledează pentru nefritele tubulo-interstițiale acute: antecedentele imediate (stare de șoc, intoxicații, tulburări hidro-electrolitice etc.), proteinuria este absentă sau discretă, osmolaritatea urinară foarte scăzută.

2. Diagnosticul diferențial cu IRC este ușor cînd bolnavul a fost urmărit anterior. Este mai dificil cînd afecțiunea a evoluat latent. Pentru IRC pledează: radiografia renală care arată umbre renale mici și biopsia care evidențiază leziunile cronice.

Evoluția GNDS este gravă. Introducerea hemodializei a permis menținerea în viață a bolnavilor în faza acută anurică, după care se poate instala o diureză satisfăcătoare. Evoluția în continuare poate avea diverse modalități:

— Evoluție favorabilă sau chiar vindecare (35% din cazuri);

— Evoluție către IRC într-un interval de cîteva luni sau ani, cu instalarea unui sindrom nefrotic și HTA;

— Foarte rar IRA poate persista indefinit, bolnavul putînd fi menținut în viață prin hemodializă iterativă.

Prognosticul, altădată considerat ca foarte sumbru, a fost nuanțat în ultimii ani (Scribner, Kreis, Jones, Kincaid-Smith, Richards). Criteriile de apreciere a prognosticului sînt:

a) Criterii clinico-biologice: urmărirea proteinuriei, sedimentului urinar, osmolarității urinare și clearance-urilor. Ameliorarea sau normalizarea acestora indică un prognostic favorabil, iar alterarea lor progresivă un prognostic grav.

b) Criterii histologice: prognosticul este în relație directă cu numărul glomerulilor cu semilune. Cînd semilunele sînt prezente în mai puțin de 60% din glomeruli, prognosticul este bun; cînd ele depășesc 75—80%, decesul survine în circa 2 ani. Există puține abateri de la această regulă.

Tratament. În general, tratamentul igieno-dietetic este identic cu cel al GNDA.

Tratamentul medicamentos necesită asocierea corticoterapiei-Prednison în doze mari (3 mg/kgcorp/zi) — cu imunosupresoare (azathioprin în doză de 3 mg/kgcorp/zi, clorambucil, 0,2 mg/kgcorp/zi, ciclofosfamidă 2 mg/kgcorp/zi). Cu acest tratament se obţin uneori ameliorări clinice şi histologice de durată variabilă.

Un alt mijloc de tratament îl constituie heparina, care de regulă se asociază celor precedente. Kincaid-Smith, pretinde că aplicînd foarte precoce heparina în doze de 12 000—20 000 u., asociată corticoizilor şi imunosupresoarelor, a obţinut rezultate foarte bune. Probabil că acest tratament blochează şi lizează depozitele de fibrină de la nivelul endoteliilor glomerulare. Imunosupresoarele trebuie date obligatoriu pentru a combate reacţia antigen-anticorp. Kincaid-Smith, Arieff, au mai preconizat asocierea eventuală la heparină a dipiridamolului.

De cele mai multe ori însă, cu toată terapia aplicată, evoluţia este continuă către IR gravă. În acest stadiu se impune fie dializa peritoneală, fie hemodializa. Dacă se recomandă grefa renală, este nevoie de binefrectomie prealabilă pentru a evita apariţia leziunilor similare pe rinichiul grefat.

NEFROPATIILE GLOMERULARE CRONICE

Generalităţi. Nefropatiile glomerulare cronice (glomerulonefritele cronice — GNC) sînt afecţiuni renale cronice de etiologie cunoscută sau necunoscută, avînd la bază leziuni predominant glomerulare relativ difuze, cu o evoluţie continuă şi progresivă ce conduce, în majoritatea cazurilor, la insuficienţă renală cronică. 55% din bolnavii care mor prin IRC au suferit de o glomerulonefrită cronică.

GNC pot avea o etiologie cunoscută (GNC secundare), sau neprecizată (GNC primitive). GNC cu etiologie cunoscută sînt reprezentate de:

— forme poststreptococice, nevindecate;

— forme produse de alţi microbi, virusuri, alergeni variaţi, nevindecate;

— forme asociate unor boli cronice generale: NG diabetică, nefropatia lupică, nefropatia diabetică, amiloidoza renală, NG din alte boli de colagen (poliarterita nodoasă, dermatomiozita, sclerodermia) etc. Unele din aceste forme (nefropatia diabetică, amiloidaza renală, nefropatia din bolile de colagen, nefropatia gravidică) vor fi tratate în capitole separate.

Diversele forme de GNC pot prezenta modalităţi de exprimare clinică şi evolutivă diferite. Tehnica microscopiei electronice, a biopsiilor renale repetate, a metodelor moderne biologice şi imunologice, a făcut posibilă tentativa clasificărilor lor în cîteva categorii anatomo-clinice.

NEFROPATIILE GLOMERULARE CRONICE PRIMITIVE

În grupul NG primitive intră o serie de glomerulopatii caracterizate prin absenţa în antecedentele bolnavilor a unei GNDA sau a unor infecţii de focar şi printr-un debut insidios, greu de precizat în timp. Caracterul distinctiv al acestor glomerulopatii este realizat de particularităţile modului de apariţie, evoluţiei lor lente şi aspectului histopatologic.

Sinonime: glomerulonefrita cronică primară, glomerulonefrita difuză cronică d'emblée.

Etio-patogenie. Momentul apariţiei glomerulopatiei nu poate fi fixat cu certitudine. Absenţa oricărei etiologii evidente este una din caracteristicile importante ale bolii. Spre deosebire de GN secundare infecţioase, GNC primitive nu debutează nici printr-o angină, nici prin altă infecţie cunoscută. Unele studii menţionează că la mulţi bolnavi există în antecedente focare de infecţie (amigdalite cronice, granuloame etc.) sau episoade de angină acută recidivată. Reubi nu a reuşit niciodată să deceleze streptococul beta-hemolitic A-12 nefritigen în faringele bolnavilor cu GNC primitivă.

O serie de mecanisme patogenice au fost propuse pentru explicarea GNC primitive:

a) Existenţa unei glomerulonefrite acute nedecelate clinic, incorect sau incomplet tratată, care nu s-a vindecat.

b) Formarea unor cîmpuri succesive de glomerulonefrită în focar, ca urmare a unor infecţii de focar streptococice, care după o perioadă de timp determină o distrucţie difuză şi extinsă a parenchimului renal. N-ar fi vorba în realitate decît de o formă recidivantă în focare, care la un moment dat poate îmbrăca aspectul difuz cronic. Reubi consideră GN focală şi segmentară ca modalitate de trecere spre cronicitate.

c) Existenţa unei reactivităţi speciale a organismului, datorită căreia nefrotoxina se produce în cantităţi mici ce pot fi metabolizate pe loc de rinichi. Astfel, s-ar explica debutul insidios, absenţa anticorpilor circulanţi şi evoluţia continuă în pusee succesive.

Cercetările moderne au demonstrat că există două mecanisme principale de producere:

1. NG prin anticorpi anti MBG, realizînd o reacţie imunitară citotoxică (reacţie de hipersensibilitate de tip II). Ele apar datorită prezenţei anticorpilor citotoxici dirijaţi specific contra MGB, cu activarea secundară a complementului şi a fibrinoformării.

2. NG prin complexe imune circulante. Anticorpii (IgG) sînt dirijaţi împotriva antigenelor de natură diversă. Antigenii pot fi endogeni (ADN, tireoglobulină) sau exogeni (bacterieni, virali, parazitari, tumorali). Acest tip de glomerulopatie are o evoluţie favorabilă, dacă stimularea antigenică rămîne mică. În schimb, dacă se reînnoieşte stimularea antigenică, complexele se depozitează fie în mezangiu, fie pe versantul extern al MBG, realizînd o GNC cu depozite mezangiale sau extramembranoase. Dacă complexele imune sînt mici, traversează membrana bazală şi se depozitează în afara ei (sub celulele epiteliale), iar dacă sînt mari nu pot traversa membrana bazală şi se depozitează în interiorul MBG sau în mezangiu.

Clasificare actuală şi caracteristici generale. Acordul este aproape unanim asupra clasificării următoare:

1. *Glomerulopatiile cu leziuni glomerulare, zise minime,* sînt caracterizate printr-o etalare a piciorușelor podocitelor, identificabilă numai prin microscopia electronică. Aşa se explică de ce studiul în microscopia optică relevă glomeruli sensibil normali. Imunohistochimia probează ab-

sența Ig. Ele corespund sindromului nefrotic pur idiopatic al copilului și adolescentului. Prognosticul este favorabil: vindecarea este obținută în 80—91% din cazuri, prin tratament corticoid eventual completat prin agenți alkilanți.

2. *NG cu hialinoza segmentară și focală a flocusului*, constituie, cum a arătat practica biopsiilor renale iterative, evoluția formei precedente, cînd tratamentul a fost ineficace sau prost aplicat (Habib, Bariéty). Imunohistochimia este negativă, ceea ce exclude un mecanism imunitar cu anticorpi circulanți. Fapt esențial, în caz de transplantare, unii din acești subiecți fac o recidivă imediată a proteinuriei, fără semn de rejet. În acest caz, glomerulii sînt inițial normali, dar evoluția se face rapid către hialinoză cu IRC (Hamberger).

3. *NG cu depozite extra-membranoase* sînt caracterizate prin prezența de multiple mici depozite moniliforme, constituite din complexe imune circulante, depuse pe versantul extern al MBG. Această leziune reprezintă la om analogul alterărilor obținute la animal de Dixon în boala cronică a complexelor imune. Antigenul responsabil poate fi divers (proteine străine, virusuri etc.). La om, acești antigeni rămîn încă cel mai adesea necunoscuți, dar responsabilitatea unora dintre ei este deja stabilită (plasmodium malariae, antigenul HBs, unele antigene bacteriene, schistosoma, antigene tumorale).

4. *NG proliferative endocapilare pure* sînt observate la subiecți cu GN acute, adesea de origine streptococică. Ele sînt constituite dintr-o proliferare a celulelor floculare (îndeosebi mezangiale) și din depozite voluminoase diseminate pe fața externă a MBG. Și aici leziunea pare de origine imunitară. Această NG este probabil echivalentul unei boli severe acute în care streptococul joacă un rol de antigen responsabil. Dacă stimularea este mică și tranzitorie, cum se întîmplă din fericire cel mai adesea, prognosticul este favorabil, cu evoluție spontană către vindecare anatomică.

5. *GN membrano-proliferative și lobulare* constituie una dintre formele cele mai grave ale GN. Evoluția lor se face d'emblée către modul cronic, cel mai adesea fără episod inițial acut; într-un interval de timp de 5—15 ani se instalează progresiv IR și HTA. La o proliferare celulară mezangială importantă și extensivă însoțită de acumularea de membranoid, se asociază depozite numeroase, difuze, în poziții variate, constituite în principal din unele fracțiuni ale complementului. Alterarea tubulo-interstițială este reflectarea gravității alterărilor floculare.

6. *GN cu depozite dense în bazale (bazolopatii) (Galle)* au aspecte clinice apropiate de GN membrano-proliferative. Leziunea caracteristică este constituită de depozite dense întinse în rețelele membranoase ale parenchimului renal: pe de o parte în membranele bazale ale capilarelor, tubilor, capsulei Bowman, pe de altă parte în rețeaua membranoidă mezangială. Și aici, în caz de transplantare, aceleași leziuni apar în cîteva luni în rinichiul grefat.

7. *GN cu depozite mezangiale de IgA* sînt definite prin prezența de depozite de IgA în mezangium (Berger). Aspectul lor clinic este foarte evocator, caracterizat prin episoade recidivante hematurice, adesea declanșate de afecțiuni rino-faringiene. Evolutivitatea pare mai mică decît în alte forme histologice. Titrul IgA este crescut, fapt a cărui semnifica-

ție este puțin cunoscută. Suprimarea infecțiilor focale aduce adesea ameliorarea semnelor clinice și biologice.

8. *GN extracapilare* constituie formele anatomopatologice cele mai grave (maligne sau rapid progresive).

9. *NG „inclasabile“:* un număr de aspecte morfologice nu pot fi actualmente integrate într-unul din cadrele histopatologice repertoriate; acestea, puțin numeroase, formează grupa provizorie a NG „inclasabile“.

Dezmembrarea astfel realizată nu este definitivă: apariția de noi tehnici va duce la descrierea de noi entități. Pe plan practic, interesul acestor clasificări este considerabil, căci fiecărei forme histologice îi corespund aspecte clinice, indicații terapeutice și un prognostic diferite.

Cu excepția GN endocapilare pure (GNDA) și GN extracapilare (GNDS, maligne), ne vom referi la celelalte forme anatomo-clinice, care realizează propriu-zis GNC primitive. Prezentarea lor sintetică apare în tabelul 5.6.

Tabelul 5.6

Nefropatii glomerulare cronice primitive — clasificare

Forma: Nefropatia glomerulară cronică primitivă (NGP)	Frecvența %	Examenul morfologic		Semiologia glomerulară	Profilul imunologic
		Microscopie	Imunofluorescență		
1	2	3	4	5	6
1. NG cu leziuni minime	20—25	Aglutinarea proceselor pediculate	Absența depozitelor	— SN pur (cel mai frecvent) — Proteinurie izolată fără SN și fără PDF în urină	IgG↓ IgA↓ IgM=N $C_1 <$, C_3 și $C_4 >$ Anomalii limfocite T
2. Glomeruloscleroza focală și segmentară (GN cu hialinoză segmentară și focală a flocusului)	7—10	— Leziuni segmentare și focale — Depozite fibrinoide — Aderență floculocapsulară	Depozite granulare de IgM și C_3	— Proteinemie variabilă (35% cu SN, 21% cu HTA, 15% cu hematurie) — Proteinurie neselectivă	$C_3 >$ $C_4 = N$
3. Glomerulonefrita extramembranoasă	10—15	— Depozite fibrinoide extramembranoase — Dublu contur al membranei bazale	IgG, C_3	— SN intens (20—50%) — Hematurie (20—40%) — HTA (20—45%) — IRC (15—40%)	IgG↓ IgA+IgM=N IgE↑ (uneori) $C_3 = N$

Tabelul 5.6 (continuare)

1	2	3	4	5	6
4. Glomerulonefrita cu depozite mezangiale de IgA	10—25	— Leziuni glomerulare minime sau — Proliferare endocapilară segmentară și focală sau — Proliferare endocapilară difuză	IgA și C_3 mezangial IgG+fibrinogen (uneori)	— Hematurii macroscopice recidivante — Proteinurie+hematurie macroscopică — Proteinurie selectivă — SN cu hematurie microscopică	IgA ↑ IgC+IgM=N C_3 și C_4=N
5. Glomerulonefrită membranoproliferativă cu depozite endomembranoase	15—20	— Proliferare celule endocapilare — Colisare a celulelor mezangiale fagocitare — Depozite fibrinoide endoteliale	C_3, C_4, C_1 IgG și IgM (uneori) fibrinogen parietal mezangial	— SN discret cu hematurie microscopică — HTA — PDF în urină — SN discret cu hematurie microscopică — HTA	C_1<, C_3, C_4 ↓ C_3 ↓ C_4=N
Cu depozite intramembranoase		— Proliferare celule endocapilare — Depozite fibrinoide în MBG și tisulare			
6. Alte forme de 20—30 NG primitive („inclasabile")		— Leziuni strict glomerulare sau — Leziuni glomerulare+tisulare+vasculare	—	— Proteinurie — Hematurie — HTA — IRC	—

Manifestările revelatoare ale GNC, oricare ar fi severitatea lor, inclusiv importanța SN, sînt fără semnificație prognostică în măsura în care aceste manifestări sînt rapid rezolutive. Prezența unei hematurii permanente asociată proteinuriei nu pare să modifice prognosticul. Survenirea unei HTA marchează adesea debutul unei IR; ea o precedă cu mai multe luni sau ani. Semnificația gravă, oricare ar fi tipul histologic al GNC, a unui SN prelungit, trebuie subliniată.

Prognostic. Criteriile de apreciere a prognosticului și eficacității tratamentul sînt:

a) tipul histologic de glomerulopatie; uneori există discrepanțe între tabloul histologic și cel clinic;

b) intensitatea proteinuriei;

c) existența HTA și apariția IRC; odată cu apariția lor, se impune o terapie simptomatică, întrucît orice alt tratament este iluzoriu.

Tratamentul poate fi: simptomatic și specific:

I. *Tratamentul simptomatic* urmărește tratarea corectă a tuturor tulburărilor apărute în evoluția bolii.

a) Sindromul nefrotic se va trata conform regulilor cunoscute (SN).

b) Hipertensiunea arterială va fi tratată prin regim hiposodat și antihipertensive care cresc fluxul sanguin renal: Hipopresol, Beta-blocante, Dopegyt, Clonidină, Diazoxid.

c) Anemia, acidoza, hiperkaliemia se vor trata conform normelor expuse în tratamentul IRC.

d) Insuficiența renală cronică: tratamentul diferă în raport cu stadiul evolutiv (v. IRC).

II. *Tratamentul specific* are o serie de obiective principale, dintre care pe primul plan se situează blocarea reacției imunitare. Această blocare se realizează prin mai multe metode:

1. Suprimarea antigenului responsabil, reprezintă măsura terapeutică cea mai logică. Obiectivul central îl reprezintă cercetarea și îndepărtarea acestuia (focar de infecție, substanțe toxice, antigen HBs etc.). În acest caz, se asistă la regresia semnelor clinice, biologice și histologice.

2. Blocarea formării anticorpilor prin imunodepresoare (corticoizi și citotoxice). Folosirea acestora este utilă în NG cu anticorpi anti MBG, dar este discutabilă în cele cu complexe imune circulante. Este cunoscut faptul că antimetaboliții acționează predominant asupra imunității mediate celular, în timp ce agenții alkilanți asupra celei mediate humoral. Ele sînt utile în leziunile glomerulare minime și în glomeruloscleroza focală, mai ales în cazul corticodependenței și corticorezistenței. Posologia este în general de 1—1,5 mg Prednison/kgcorp/zi inițial și apoi reducerea dozei la 0,5 mg/kgcorp/zi, în priză unică. Se poate administra și la 2 zile.

Dintre imunosupresoare, cele mai folosite sînt: ciclofosfamida (Endoxan) în doză de 2—3 mg/kgcorp/zi, clorambucilul (Cloraminofen) în doză de 0,2 mg/kgcorp/zi sau azathioprina (Imuran) în doză de 2—3 mg/kgcorp/zi (antimetabolit). Aceste droguri se dau maximum 6—8 luni, sub control hematologic.

3. Epurarea complexelor imune circulante prin diferite metode:

— Stimularea sistemului macrofagic prin imunostimulente de tip Levamisol (acționează și asupra formării anticorpilor), sau de tip bacterian (corynebacterium, BCG);

Tabelul 5.7

Metode terapeutice posibile în NG imune
(Lagrue, Hirbec)

1. Acțiune asupra antigenului
   - Suprimarea antigenului dacă acesta este cunoscut (ex. Pl. malariae, ablația unei tumori maligne etc.)
   - Inducția unei toleranțe specifice (agenți alkilanți?)
2. Acțiune asupra anticorpilor
   - Suprimarea formării de anticorpi (imunodepresoare)
   - Creșterea formării de anticorpi (pentru boala complexelor imune: imunostimulante?)
   - Solubilizarea complexelor prin administrare unui exces de antigen (dacă acesta este cunoscut)
3. Acțiune asupra diverșilor mediatori
   - Substanțe anticomplementare (heparina, altele?)
   - Anticoagulante (heparină, antivitamine K)
   - Substanțe antiagregante plachetare:
     - Dipiridamol
     - Indometacină
     - Aspirină
     - Corticoizi
   - Inhibarea chimiotactismului polinuclearelor:
     - Corticoizi
     - Indometacină
     - Aspirină
   - Inhibarea kininelor, histaminei, serotoninei:
     - Antihistaminice
     - Antiserotoninice
     - Acid meclofenamic
   - Stabilizarea membranelor celulare, împiedicînd degranularea mastocitelor (și acțiune asupra plachetelor, polinuclearelor?):
     - Cromoglicat

— Acțiune asupra substanțelor vasoactive (histamina) care favorizează depozitarea complexelor imune, dar este discutabilă;

— Eliminarea tranzitorie prin plasmaforeză.

4. Modificarea consecințelor reacției imunitare prin blocarea diferiților factori implicați în răspunsul imun (complement, kinine, factori ai coagulării și diverse tipuri de celule: polinucleare, trombocite și eventual limfocite):

a) Acțiune asupra sistemului complementar. În prezent nu există o substanță activă și fără riscuri la om, care să aibă acțiune certă anticomplementară. Heparina posedă o asemenea acțiune, pentru care însă sînt necesare doze mari, ceea ce o face periculoasă la om;

b) Acțiune asupra factorilor coagulării: heparină, care are multiple acțiuni (anticoagulantă, antitrombotică, antiagregantă plachetară, stimulantă a fibrinolizei), dipiridamolul care este antiagregant însă în doze mari — 400—600 mg/zi, sulfinpirazona (Anturan) etc.;

c) Acțiune asupra leucocitelor, ținînd seama de importanța lor în procesele inflamatorii. Pentru aceasta există o serie de medicamente:

— agenți citotoxici care reduc numărul leucocitelor (imunodepresoare) și în plus au acțiune antiinflamatorie nespecifică;

— corticoizii, Indometacina, Colchicina, Vincaleucoblastina, inhibă chimiotactismul și deprimă puterea fagocitară a leucocitelor;

— corticoizii și antipaludicele de sinteză determină stabilizarea lizozomilor leucocitari;

— antihistaminicele și antiserotoninicele (cyproheptadina) acționează asupra substanțelor eliberate de leucocite.

Unele comentarii merită să fie făcute asupra acestor posibilități terapeutice, asupra eficienței lor.

A. În cadrul SN cu glomeruli optic normali, nici un argument nu există în favoarea unui mecanism imunitar. Cu toate acestea, în aceste forme corticoizii și substanțele imunodepresoare, în principal agenții alkilanți, au o acțiune netă și indiscutabilă.

B. În numeroase GNC primitive, un mecanism imunitar pare implicat. Pentru a lupta împotriva acestui mecanism, mai multe căi de abord terapeutice sînt posibile (vezi mai sus).

1. Ideal este de a acționa asupra antigenului responsabil. Acesta rămîne însă cel mai adesea necunoscut. Oricare ar fi tipul histologic, trebuie întotdeauna, ca timp inițial de abordare terapeutică, să se caute cauza care poate fi de natură diversă:

— antigen tumoral (se cunosc GN revelatoare de hemopatii maligne, de cancere viscerale profunde);

— de natură virală (în particular AgHB);

— de natură alergică, cu rolul posibil al pneumalergenelor și alergenelor alimentare;

— toxice, profesionale sau medicamentoase (săruri de aur, de Hg, penicilamina etc.), acționînd printr-un mecanism indirect;

— îndeosebi de natură bacteriană, căci în acest domeniu posibilitățile terapeutice sînt cele mai mari. Responsabilitatea stimulilor antigenici bacterieni este perfect demonstrată (ex. GN cu depozite secundare shunturilor arterio-venoase).

În toate aceste cazuri, suprimarea focarului infecțios, sau a contactului cu toxicul poate fi urmată de vindecarea GN, cu dispariția anomaliilor biologice urinare și, în particular, a proteinuriei și regresiunea progresivă a anomaliilor histologice; această evoluție favorabilă nu poate fi observată decît dacă suprimarea focarului infecțios se face înaintea instalării unei IRC avansate.

Cunoștințele actuale de imunopatologie renală arată că suprimarea stimulului responsabil trebuie să constituie primul obiectiv terapeutic și, în orice caz, timpul inițial al tratamentului. Numai în absența acestui tratament specific se va recurge la terapeuticile nespecifice, dar utile, reprezentate de corticoterapie, imunodepresoare și antiinflamatoare.

2. Acțiunea asupra anticorpilor este exercitată, în particular, prin imunodepresie. Aceasta nu este întotdeauna logică, deoarece în boala complexelor imune, complexele patogene sînt formate în ușor exces de antigen în raport cu anticorpii. Poate ar trebui, fie să se injecteze anticorpii corespunzînd antigenului cunoscut, fie să se practice o imunostimulare nespecifică. Se poate de asemenea concepe redizolvarea complexelor plasîndu-se în mare exces de antigen (dacă acesta este cunoscut).

3. Acțiunea asupra diverșilor mediatori, consecință a reacției imunitare, poate fi încercată, recurgînd la substanțe anticomplementare, antiinflamatoare și antitrombotice.

— Heparina este dotată cu mai multe din aceste proprietăți și a furnizat deja rezultate importante în unele GN.

— Agenții antiinflamatori (ca indometacina) au numeroase proprietăți, între care acelea de a se comporta ca substanțe care se opun agregării plachetare și chimiotactismului polinuclearelor. Utilizate în mod prelungit (mai mulți ani și în doze suficiente) sînt capabile să transforme prognosticul unor GNC membrano-proliferative. Realitatea acțiunii lor este probată de 2 argumente:

— proteinuria dispare rapid în cursul tratamentului, recidivează la oprirea acestuia și răspunde din nou la reluarea tratamentului;

— după un timp îndelungat (3—5 ani), ameliorări histologice au putut fi observate cu regresiunea leziunilor glomerulare (Conté, Michielsen).

În general, o mai bună cunoaștere a mecanismelor lezionale conduce actualmente la perspective terapeutice certe într-un domeniu în care eram pînă acum total dezarmați. Pe de altă parte însă, multiplicitatea formelor histologice, caracterul adesea capricios al evoluției și în special lungimea sa, adăugate la dificultatea de a stabili criterii obiective de vindecare, fac foarte dificilă interpretarea rezultatelor terapeutice. Factorul esențial pentru succes este depistarea precoce a GN, care este posibilă prin cercetarea sistematică a proteinuriei și hematuriei.

Rezultatele obținute prin diversele grupe de medicații, în raport cu formele anatomo-clinice ale NG cronice.

1. Corticoterapia își găsește utilizarea de elecție în NG cu leziuni glomerulare minime (forma clinică cu SN primitiv și pur). În celelalte forme anatomo-clinice, terapia cortizonică se utilizează numai în doze mici, ca tratament de însoțire și protecție în cursul tratamentelor cu imunodepresoare.

2. Medicația imunodepresoare: a) *Utilizarea în diferitele forme anatomo-clinice:*

— Agenții alkilanți: cel mai utilizat este clorambucilul. El are o acțiune hematologică lentă, progresivă și acționează electiv pe linia limfocitară. Doza: 0,2 mg/kgcorp/zi. Rezultate durabile apar după 6—12 luni de tratament. Acesta poate fi prelungit pînă la 2 ani, fără accidente. Sînt folosiți în:

- NG cu leziuni glomerulare minime: în formele cu SN exprimat, dacă corticoterapia este contraindicată (în contextul altei afecțiuni asociate), în cazurile care au devenit corticodependente și în cazurile corticorezistente.
- GN cu hialinoză segmentară și focală a flocusului: în această formă corticoizii sînt ineficace și chiar prost tolerați (pot determina azotemie și HTA). Cu clorambucil se obțin remisiuni complete în 50% din cazuri și remisiuni incomplete în 20%.
- GN cu depozite extramembranoase, în care se obțin remisiuni complete în 30% din cazuri.
- Formele de GN proliferative, în care corticoterapia este ineficace. Se încearcă tratamentul sistematic imunodepresor, dacă semnele de IRC nu sînt prea avansate. Rezultate mai bune se obțin în GN cu proliferare endocapilară pură sau/și cu hialinizări moderate. În formele proliferative cu depozite IgA în mezangiu, se utilizează în cazurile cu alură mai gravă, dar experiența acumulată nu este încă suficientă. În celelalte forme

proliferative (membrano-proliferative și forma extracapilară) rezultatele acestei terapii izolate sînt slabe.

— Antimetaboliții: Azathioprina (Imuran), 2—3 mg/kgcorp pe zi, timp de minimum 3—6 luni dă rezultate asemănătoare cu ale medicației alkilante:

- foarte bune în formele cu leziuni minime;
- bune în formele cu hialinoză;
- mijlocii în GN extramembranoase;
- mediocre în formele proliferative benigne.

Se înregistrează însă o frecvență mai mare a reșutelor, după oprirea tratamentului, față de medicația alkilantă.

La tratamentul imunodepresor se asociază obișnuit doze mici de Prednison 0,24 mg/kgcorp/zi (cca 15 mg) și, de asemenea, antibiotice, ca acoperire: Penicilină orală, 1 000 000 u./zi, intercalînd la o lună o cură cu Tetraciclină 1 g/zi.

b) *Accidentele imunodepresoarelor:* deprimarea hematologică (control săptămînal). Clorambucilul este activ cînd leucocitoza este în jur de 3 000. Riscul infecțiilor bacteriene este combătut prin antibiotice, dar rămîne riscul infecțiilor virale (zona, varicela, hepatita). Imuranul este mai puțin bine tolerat decît clorambucilul. Se vorbește astăzi și de un risc îndepărtat, cancerigen.

c) *Modul de acțiune al medicamentelor imunodepresoare:* utilizarea lor pentru efectul imunodepresor impune urmărirea cîtorva teste distincte să indice modificările stării imunitare (teste de hipersensibilitate imediată sau întîrziată). Nu s-a putut stabili, în urma tratamentelor efectuate, o corelație semnificativă între rezultatele clinice obținute și modificarea stării imunitare a bolnavului tratat. O altă observație este legată de faptul că acțiunea mai netă a imunodepresoarelor este prezentă în NG în care lipsesc fixări evidente ale IG și C și, în care, de asemenea, pragul complementului nu este coborît. Acțiunea imunodepresoarelor este mult mai puțin eficientă în NG în care există fixări importante de Ig și unde C seric este de multe ori coborît. Imunodepresoarele acționează așadar bine și în situațiile în care, în stadiul actual al posibilităților de investigație, nu sînt argumente valabile pentru un mecanism imunitar evident.

Este posibil ca medicamentele imunodepresoare să acționeze prin alte mecanisme, cum ar fi efectul lor nespecific antiinflamator.

3. Medicația antiinflamatorie (Indometacina). Indometacina posedă proprietăți multiple, care nu permit încă o interpretare completă a mecanismului ei de acțiune, în tratamentul NG. Printre altele, are o acțiune de inhibare a chimiotactismului polinuclearelor și o acțiune antiagregantă plachetară. Se încearcă utilizarea acestui medicament în: GN cu hialinizări moderate, GN membrano-proliferative, GN cu depozite mezangiale de IgA, în care se obține de multe ori un efect clinic favorabil, dar fără ameliorări histologice semnificative. Frecvent apar recidive ale manifestărilor clinice după oprirea medicației, cu evoluție din nou favorabilă la reluarea tratamentului. Pe termen lung (3—5 ani) sau observat și regresiuni ale leziunilor glomerulare. Se administrează 2—3 mg/kgcorp/zi. Efectul se instalează după cîteva luni.

4. Medicația anticoagulantă. Cum unul din factorii posibili în patogeneza NG este activarea fenomenelor locale de coagulare, s-a

încercat acțiunea anticoagulantelor și în special a heparinei (care are și efect anticomplementar), în diferite forme grave de GN (GN rapid progresive). Se administrează 20 000—30 000 u./zi, 8—10 zile. Au fost raportate efecte favorabile, cu ameliorări evidente ale FG și cu obținerea unei stabilizări a afecțiunii în următoarele 8—10 luni. Tratamentul expune la riscul apariției unui sindrom hemoragic.

Efectul obținut inițial prin heparină poate fi prelungit prin administrarea de dipiridamol sau sulfinpirazonă (scăderea adezivității trombocitelor).

Criterii de evaluare a eficienței tratamentului

— Remisiunea completă: dispariția tuturor semnelor clinice și biologice cel puțin 1 an de la sfîrșitul tratamentului. Vindecarea totală este mai rară, deoarece reșutele sînt posibile.

— Remisiuni incomplete: diminuarea proteinuriei pînă la 1 g/24 ore, regresiunea hematuriei microscopice, stabilizarea probelor funcționale renale.

— Eșecuri: lipsa oricărui rezultat favorabil.

PRINCIPALELE CATEGORII ANATOMO-CLINICE DE NEFROPATII GLOMERULARE CRONICE PRIMITIVE

NG cu leziuni glomerulare minime (vechea nefroză lipoidică)

Frecvență: 20—25% din glomerulopatiile adultului. Constituie majoritatea NG ale copilului. Este cu atît mai rară cu cît subiectul este mai vîrstnic. Sinonime: SN pur, glomerulonefroza lipoidică.

Etiopatogenie. În majoritatea cazurilor nu este decelată nici o cauză.

— Uneori este vorba de SN paraneoplazice, însoțind un limfom Hodgkin. Evoluția NG este paralelă cu cea a hemopatiei: remisiune sub chimioterapie și recăderea SN în cazul unui nou puseu. Legătura dintre cele două afecțiuni rămîne obscură, dar este în relație probabil cu limfocitele T. Multiple argumente indirecte vin în sprijinul acestei ipoteze:

— secreția de către limfocitele T de limfokine care cresc permeabilitatea capilară în cursul SN primitive;

— hiperactivitatea T supresoarelor în cursul limfomului Hodgkin și prezența unui factor inhibant al migrării macrofagelor. Este posibil ca o clonă de limfocite T tumorale sau nu, să secrete substanțe care alterează permeabilitatea MBG.

— S-au descris de asemenea SN primitive declanșate de alergeni bine definiți: polen, înțepături de insecte, făină de grîu. Recent, responsabilitatea proteinelor de origină alimentară a fost bine pusă în evidență (cu totul particular pentru lapte). Depistarea alergenilor responsabili capătă astfel o mare importanță.

Morfopatologie. În microscopia optică rinichiul apare normal sau cu discretă îngroșare mezangială (fig. 5.11). În imunoflorescență nu se găsesc depozite.

În microscopia electronică se observă: etalarea și aglutinarea pedicelelor, cu aspect de țesătură omogenă, pe suprafața externă a MBG, modificări în corpul podocitelor, cu vacuole în citoplasmă și microvilozități periferice și eventuală proliferare endotelială, dar foarte discretă (fig. 5.12).

Tablou clinic și paraclinic. Cel mai adesea SN pur este intens. Alteori există numai o proteinurie izolată, fără SN sau o hematurie microscopică.

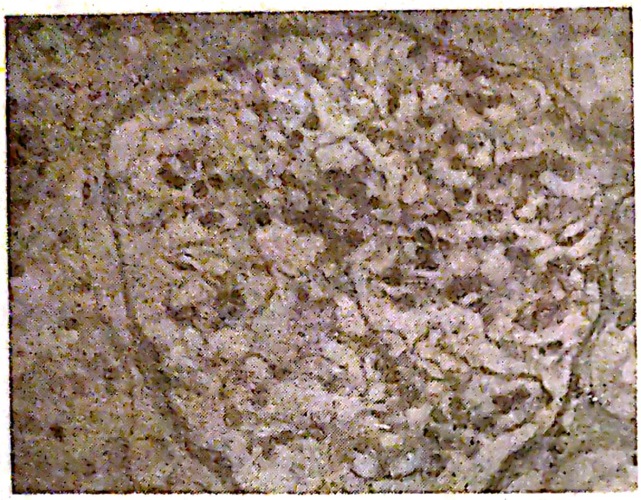


Fig. 5.11. Glomerulonefrită cu leziuni glomerulare minime. Se remarcă o discretă proeminență a celulelor mezangiale; membranele bazale sînt normale.

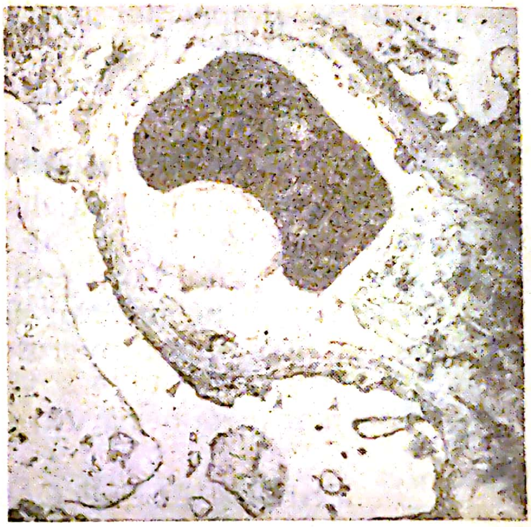


Fig. 5.12. Glomerulonefrită cu leziuni glomerulare minime (microscopie electronică). Se remarcă aglutinarea proceselor pediculate:

2. Citoplasma celulelor epiteliale. 3. Membrana bazală. 4. Hematii în lumenul capilar. 6. Stratul endotelial (după George Williams).

Proteinuria este selectivă, neînsoțită de PDF urinari:

— În 50% din cazuri se asociază manifestări alergice: coriză, astm, urticarie, eczemă. IgE sînt crescute.

— Profilul Ig: IgG și IgA scăzute, IgM normale sau crescute.

— Profilul complementului: C_3 și C_4 normale sau crescute.

— Anomalii ale limfocitelor T (hipersecreție de limfokine).

— Frecvente complicații trombo-embolice.

Evoluție și prognostic. Evoluția este favorabilă, într-un procent mare, cu dispariția leziunilor amintite, în formele tratate (tabelul 5.8). Alteori, evoluția se face spre IRC, în absența tratamentului, sau în caz de rezistență la acesta. Aceasta corespunde unei modificări a leziunilor glomerulare cu trecere în glomeruloscleroză segmentară și focală.

Tratament. În 5—10% din cazuri, numai cu regim igieno-dietetic se înregistrează o evoluție favorabilă, spontană, după aproximativ 4—8 săptămîni. Dacă proteinuria persistă, este nevoie să se caute și să se asaneze focarele de infecție sub protecție de antibiotice.

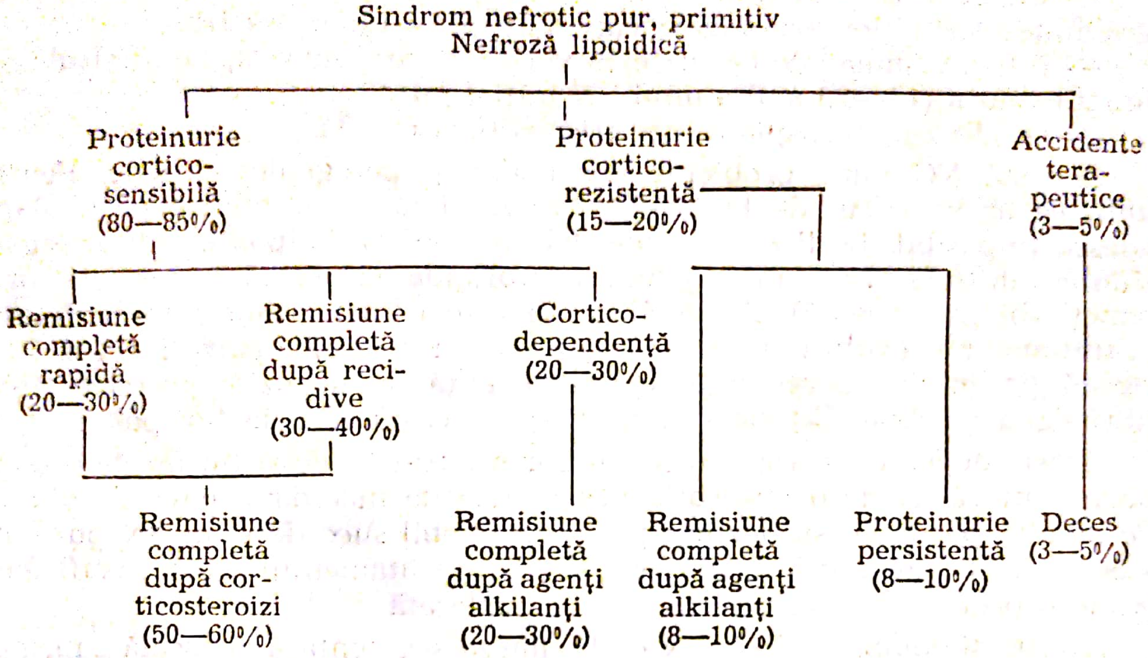
În cazul în care nu se obțin rezultate, se apelează la corticoterapie. Se va face o cură de atac de 4—6 săptămîni (Prednison 1—1,5 mg/kgcorp/zi), după care se continuă tratamentul de întreținere timp de 3—6 luni (Prednison 0,5 mg/kgcorp/zi).

În caz de eșec, se vor folosi agenții alkilanți.

Răspunsul acestei NG la terapia aplicată este prezentat sintetic în tabelul 5.9.

Tabelul 5.8

Schema evoluției nefrozei lipoidice.
Rezultatele tratamentului cu corticoizi și agenți alkilanți
(după Lagrue, Sobel, Bernard)


Sindrom nefrotic pur, primitiv
Nefroză lipoidică
Proteinurie cortico-sensibilă (80—85%)
Proteinurie cortico-rezistentă (15—20%)
Accidente terapeutice (3—5%)
Remisiune completă rapidă (20—30%)
Remisiune completă după recidive (30—40%)
Cortico-dependență (20—30%)
Remisiune completă după corticosteroizi (50—60%)
Remisiune completă după agenți alkilanți (20—30%)
Remisiune completă după agenți alkilanți (8—10%)
Proteinurie persistentă (8—10%)
Deces (3—5%)

Tabelul 5.9

Evoluția și prognosticul nefrozei lipoidice în funcție de tratament
(după Arneil)

	Evoluție clinică (urmărire 5 ani)			
			Supraviețuitori	
	Morți	Vii	Remisiuni complete	Proteinurie izolată
1929—1936 = înaintea sulfamidelor (copii)	67%	33%	33%	—
1939—1945 = sulfamide (copii)	42%	58%	40%	18%
1946—1950 = sulfamide+Penicilina (copii)	35%	65%	54%	11%
1951—1954 = ACTH și cortizon în cure scurte (copii)	22%	78%	49%	29%
1955—1960 = Prednison (copii)	9%	91%	69%	22%
1960—1975 = Prednison+Imunodepresoare (copii și adulți)	5%	95%	85%	10%

GN cu hialinoza segmentară și focală a flocusului (glomeruloscleroza segmentară și focală, vechea hialinoză neregulată a flocusului)

Frecvență: 7—10%. Apare la subiecții mai vîrstnici (adolescenți, adulți tineri) și reprezintă forma precedentă, nevindecată. Imunohistochimia este negativă.

Etiologia este necunoscută. În raport cu *patogenia* se cunosc următoarele:

— leziunile debutează în medulara profundă și se întind lent către corticală;

— importanța proteinuriei, deci a SN, este aparent independentă de gravitatea leziunilor histologice, care sînt însă corelate cu IRC;

— într-un număr de cazuri este vorba de continuarea, la sfîrșitul unei lungi evoluții (15—20 ani) a unui SN inițial pur;

— recidiva pe transplant este frecventă și rapidă.

Această NG pune probleme nosologice și patogenice dificile. Pentru unii, ea ar constitui de la început o formă anatomo-clinică particulară, adesea imposibil de diferențiat de debutul nefrozei lipoidice (deoarece leziunile inițiale sînt în medulara profundă și nu sînt decelate prin puncția-biopsie renală). Această formă este caracterizată prin rezistență la tratament și evoluție mai mult sau mai puțin rapidă către HTA și IRC. Există (în imunofluorescență) cvasiconstanță de depozite proteice (IgM, fibrinogen și chiar C_3) care diferențiază această NG de SN pur.

Aceste depozite corespund leziunilor sclero-hialine și țin nu de o reacție imunitară, ci de o absorbție nespecifică de macromolecule circulante. Pe de altă parte, aceste leziuni pot indiscutabil succede unui SN pur cînd acesta a fost rezistent la tratament, sau cînd tratamentul a fost insuficient, lăsînd o proteinurie permanentă, chiar moderată.

Lagrue și colab. cred că GN cu hialinoză segmentară și focală cuprinde fapte disparate. Într-un număr de cazuri (îndeosebi cînd există un SN), ea poate apărea în cursul evoluției unei nefroze lipoidice, cînd se regăsesc fenomene patogenice identice:

— asociere frecventă de manifestări alergice personale și familiale, adesea cu creșterea IgE serice;

— anomalii de comportament al unor populații limfocitare;

— în caz de transplant, reapariția foarte precoce a proteinuriei, inițial cu leziuni identice celor din nefroza lipoidică și apariția rapidă dar secundară a alterărilor segmentare și focale.

Aceste leziuni sînt adesea constatate la subiecți avînd de mai mulți ani o proteinurie izolată, cu creșteri intermitente, cu apariția sau nu a SN; asemenea cazuri nu sînt cel mai adesea tratate. După Lagrue, ar reprezenta forme minore de nefroză lipoidică, nedeosebindu-se de aceasta decît prin intensitatea mai mică a proteinuriei și constituind astfel un model de evoluție spontană a acestui tip de NG.

Morfopatologie. Sînt prezente leziuni segmentare și focale, constînd dintr-un material scleros infiltrant de depozite fibrinoide, aderență floculo-capsulară segmentară și o îngroșare segmentară a capsulei Bowman.

În imunofluorescență apar depozite granuloase de C_3 și IgM în leziunile segmentare.

Tabloul clinic și paraclinic este constituit din:

— proteinurie mai mult sau mai puțin importantă;

— sau SN (35% din cazuri);

— sau proteinurie+HTA (21%);

— sau proteinurie+hematurie (15%);

— sau proteinurie+hematurie+HTA (8%).

Proteinuria este în general neselectivă, adesea cu prezența de PDF urinari.

Profilul complementar: C_3 crescut sau normal, C_4 normal.

Evoluția cea mai frecventă este către HTA și IRC.

Tratament. Tratamentul corticoterapic se va institui cît mai precoce posibil, dacă nu există HTA. Cu acest tratament se pot obține rezultate favorabile în 10—15% din cazuri. Este de reținut faptul că proteinuria diminuă lent. În cazul în care se asociază agenții alkinalți, remisiunile cresc la 20—30% din cazurile tratate.

NG cu depozite extramembranoase (GN extramembranoasă)

Frecvența: 10—15%. Predominanță masculină. Debutul este insidios, îndeosebi la adolescenți și adulți tineri, rareori la copil.

Etio-patogenie. Această varietate de NG corespunde modelului de leziuni glomerulare cronice legate de complexe imune circulante solubile de talie medie, cu fixarea pe MBG a antigenului, anticorpilor (IgG) și C_3. Natura antigenului rămîne cel mai adesea necunoscută (80—90% din cazuri).

În cazurile cu antigen identificat acesta poate fi:

Extrinsec:

— viral: antigen HB, mononucleoză infecțioasă;

— bacterian: infecții focale (amigdale, sinusuri, dinți), șunturi atrio-ventriculare, endocardite, sifilis;

— parazitar: filarioză, paludism, schistosomiază;

— medicamentos: (probabil prin intermediul liberării unui antigen tubular proximal) săruri de aur, Hg, penicilamină.

Intrinsec:

— tumoral: antigen carcino-embrionar, cancer bronșic, rectal, colic, renal, leucemie limfoidă cronică;

— antigen al marginii în perie tubulare (cauze toxice);

— LED;

— sindrom Sjögren;

— sarcoidoză (?).

Asocieri posibile: tiroidită Hashimoto și alte afecțiuni tiroidiene, diabet.

Această NG poate fi întîlnită la orice vîrstă. Cînd survine la un subiect de peste 60 ani, cauza cea mai frecventă este un cancer visceral; nefropatia este atunci revelatoare.

În mod paradoxal, este varietatea de NG care recidivează cel mai puțin pe transplant.

Morfopatologie. Membrana bazală este îngroșată difuz (fig. 5.13) și sînt prezente depozite unice, localizate pe versantul extern al MBG (între membrana bazală și epiteliu). Depozitele subepiteliale rezultă din depunerea unor complexe circulante antigen-anticorpi, IgG și C_3. Evoluția leziunilor se face în 3 stadii:

Stadiul I:

— Microscopia optică: rinichi optic normal.

— Imunofluorescență: fixare granuloasă parietală de IgG și C_3.

— Microscopia electronică: depozite dense extramembranoase.

Stadiul II:

— Microscopia optică: aspect granulos al MBG în impregnările argentice. Depozite fibrinoide extramembranoase.

— Imunofluorescență: fixare granuloasă parietală de IgG și C_3.

— Microscopia electronică: depozite extramembranoase mai clare.

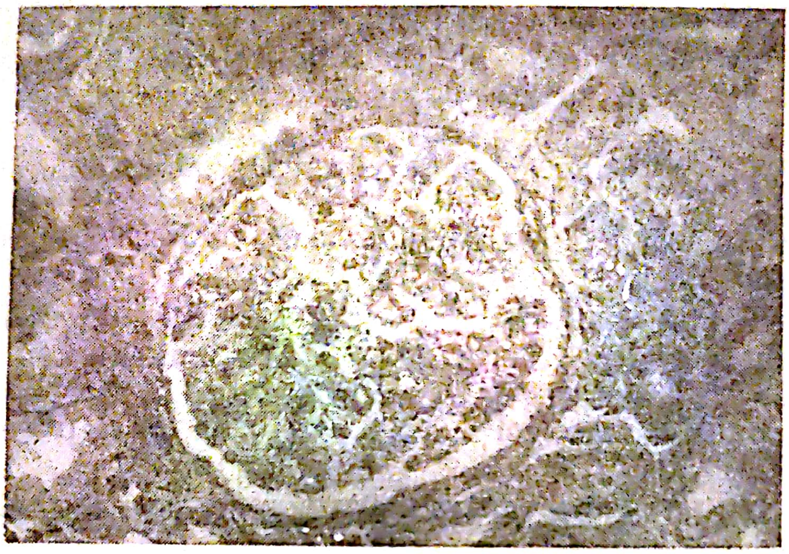


Fig. 5.13. Glomerulonefrită membranoasă. Se remarcă îngroșarea uniformă a membranelor bazale ale capilarelor.

Stadiul III:

— Microscopia optică: aspect în dublu contur al membranelor bazale în impregnare argentică.

— Imunofluorescență: fixare granuloasă parietală de IgG și C_3.

— Microscopia electronică: depozite intra- și extramembranoase puțin dense.

Tabloul clinic și paraclinic este constituit din:

— SN intens (20—50% din cazuri).

— Hematurie microscopică (20—40%) uneori asociată cu proteinurie.

— Adesea HTA (25—45%).

— Uneori IR inițială (10—40%).

Proteinuria este rar selectivă la debut (10—20%) și cel mai adesea neselectivă.

PDF urinari sînt absenți, în afară de cazurile cu IRC sau cu accidente trombo-embolice.

Profilul imunoglobulinelor: în caz de SN, IgG sînt scăzute, IgA și IgM normale, IgE uneori crescute.

Profilul complementar: C_3 normal, sau crescut în caz de SN; C_4 normal.

Evoluție și prognostic. Remisiunea completă spontană este întîlnită în 10—30% din cazuri (îndeosebi la copil). Cel mai adesea se notează persistența proteinuriei. Uneori apare secundar o IRC.

Evoluția este lentă, putînd dura 10—20 ani și mai mult și în cursul ei survin frecvent complicații tromboembolice.

Cauze de mortalitate: IRC, cancer, accidente tromboembolice.

Criterii prognostice defavorabile: persistența SN, vîrsta avansată, caracterul difuz al depozitelor.

Evoluția leziunilor histologice, corespunde momentelor clinice de evoluție. În esență, depozitele extramembranoase din prima perioadă sînt înconjurate de formațiuni hialine, care se extind în membrana bazală, ducînd la hialinizarea treptată și obliterarea capilarelor glomerulare.

Tratament. GN extramembranoasă poate evolua favorabil fără terapie, în aproximativ 10—25% din cazuri. Prima măsură terapeutică rapidă este depistarea și asanarea, dacă este posibilă, a focarelor de infecție, după care se vor aplica corticoizi: Prednison 1 mg/kgcorp pe zi — timp de 3—6 luni. În cazul în care după 6 luni nu se constată ameliorări, se poate continua corticoterapia în doze mici, sau se pot folosi antiinflamatorii nesteroide sau o medicație imunodepresoare.

Dacă proteinuria este mare și rezistentă la corticoizi sau imunodepresoare și dacă există riscul unei carențe proteice, se poate face binefrectomie și transplant, sau se aplică hemodializa periodică.

NG cu depozite mezangiale de IgA (boala Berger)

Recent identificată prin microscopie electronică (Galle), apoi prin imunofluorescență (Berger), această varietate de NG are drept caracteristică prezența de depozite mezangiale de IgA.

Frecvența: Boala reprezintă 25% din glomerulopatiile adultului și 10% din glomerulopatiile copilului. Preponderența masculină a fost notată în 66% din cazuri.

Etio-patogenie. În majoritatea cazurilor, nici o etiologie precisă nu a fost decelată. Legătura cronologică cu o infecție focală, cel mai adesea a căilor aeriene superioară, rămîne faptul clinic cel mai evident.

Patogenia acestei NG rămîne încă obscură. Totuși, Germuth a putut reproduce la animal o NG cu depozite mezangiale de IgG prin administrare de complexe imune circulante de talie mare. Spre deosebire de NG cu depozite extramembranoase, în care complexele circulante pot traversa membrana bazală datorită taliei mici moleculare, aici depozitele sînt prea voluminoase pentru a filtra; ele sînt fagocitate de celula mezangială care se glisează pe fața internă a MBG. Dar, punctul esențial este natura Ig implicate în reacția imunitară: IgA. Aceasta sugerează că NG cu depozite mezangiale de IgA ar fi legată de o stimulare antigenică pe cale aeriană sau digestivă.

Originea IgA din mezangiu este încă discutată, deoarece nu se știe cu precizie dacă ele sînt secretate local sau în alte părți ale organismului și ulterior depozitate în mezangiu. Creșterea IgA în ser și apariția pe rinichiul transplantat a depozitelor mezangiale de IgA pledează în favoarea originii extrarenale a acestor Ig.

Nu este încă cunoscută cauza creșterii IgA în serul bolnavilor. Dacă se admite geneza lor la nivelul aparatului respirator și digestiv, atunci trebuie incriminat în acest proces patologic o serie de alergeni respiratori și alimentari. În acest caz, IgA n-ar fi în esență decît anticorpi contra unor alergeni a căror natură rămîne de cercetat.

Morfopatologie. Caracteristica histopatologică o constituie prezența de depozite difuze de IgA în mezangiul tuturor glomerulilor; alături de IgA se găsește obișnuit și IgG și C_3, dar IgA domină cantitativ.

— Microscopia optică indică 3 varietăți lezionale:
  - — leziuni glomerulare minime;
  - — proliferare endocapilară segmentară și focală;
  - — proliferare endocapilară difuză.

Depozitele fibrinoide trebuie căutate cu atenție.

— Imunofluorescența: fluorescență mezangială, de aspect ramificat, cu IgA, C_3, accesoriu IgA, fibrinogen.

Tablou clinic și paraclinic. Manifestările renale apar la mai puțin de 48 ore după o infecție rino-faringiană (amigdalită, sinuzită, otită), un abces dentar, o infecție virală intercurentă. Pot surveni următoarele aspecte clinice:

— Hematurii microscopice recidivante;
— Proteinurie și hematurie microscopică intermitente;
— Proteinurie selectivă;
— SN cu hematurie microscopică (10% din cazuri);
— Profilul imunoglobulinelor: IgA crescute (60% din cazuri), IgG normale, sau scăzute în caz de SN, IgM normale;
— Profilul complementar: C_3 și C_4 normal.

Evoluția este mult mai lentă decît în celelalte forme histologice. IRC și HTA cînd survin, sînt tardive, apărînd după foarte mulți ani. Evoluția către IRC este de ordinul a 10—20 ani și mai mult și se produce în 20% din cazuri, îndeosebi dacă există un SN.

Tratament. Depistarea și asanarea focarelor de infecție sub protecție de antibiotice, duce în 50% din cazuri la vindecare. Există și o proporție de cazuri care au o evoluție spontană favorabilă, numai cu tratament igieno-dietetic, după cum un număr de cazuri ajunge în 5—20 ani la IRC și la HTA. Imunodepresoarele și corticoizii sînt ineficace. Se obțin rezultate bune, mai ales asupra proteinuriei, cu indometacină, fără a se realiza vindecări complete.

GN membrano-proliferative (GNMP)

O tentativă recentă de dezmembrare a NG a luat drept bază profilul complementar și leziunile morfologice. Au fost izolate momentan 2 tipuri:

— Tipul I: GN membrano-proliferative cu depozite endomembranoase.

— Tipul II: GN membrano-proliferative dense cu depozite intramembranoase.

La aceste două tipuri se poate adăuga și GN hipocomplementară.

Frecvența globală a acestor GNMP este de 15—20%.

Etio-patogenie. O cauză precisă este excepțional găsită. Unele dintre antigenele implicate în NG cu depozite extramembranoase au fost regăsite și la originea GNMP (îndeosebi de tip I). S-au descris astfel GNMP cu AgHBs, antigene bacteriene (șunturi A—V, endocardite), antigene parazitare sau micotice (candida).

Unele aspecte morfologice asemănătoare tipului I pot fi realizate de LED. Alterările tubulo-interstițiale asociate, relevă gravitatea alterărilor floculare.

GN membrano-proliferative cu depozite endomembranoase (GNMP tip I)

Morfopatologie. La microscopia optică se constată proliferarea celulelor endocapilare, glisarea celulelor mezangiale fagocitare și depozite fibrinoide membranoase.

Tabloul clinic și paraclinic este constituit din SN discret cu hematurie microscopică și HTA. PDF urinari sînt prezenți.

Profilul complementar: C normal, sau C, C_3, C_4 scăzute sau C_3 scăzut izolat. Prezența posibilă a C_3-*nephritic factor*.

În imunofluorescență apare o fixare parțială de C_3, C_4, adesea însoțită de IgG, IgM și fibrinogen.

Evoluția duce către IRC în 50% din cazuri, în mai puțin de 10 ani.

GN membrano-proliferative dense cu depozite intramembranoase (GNMP tip II)

Morfopatologie. La microscopia optică se găsește prezența de depozite dense nefibrinoide în grosimea bazalelor glomerulare și tubulare și frecvent proliferare endocapilară.

În imunofluorescență apare o fixare mezangială și parietală de C_3 (în granule).

Tabloul clinic și paraclinic. Sînt afectați de obicei subiecți tineri care prezintă un SN discret cu hematurie microscopică și HTA. PDF urinari sînt prezenți.

Profilul complementar: activarea căii alterne, C_3 scăzut, C_4 normal; prezența frecventă a C_3-*nephritic factor*.

Evoluția se face în 50% din cazuri sub formă de IR rapid evolutivă în mai puțin de 8 ani.

GN hipocomplementară sau GN membrano-proliferativă hipocomplementară

A fost descrisă de West și colab. în 1965; se caracterizează printr-o scădere marcată și persistentă a complementului seric. Se mai semnalează adesea o creștere a C_3NeF (factor nefritic) în ser. Apare mai frecvent la copii și tineri. Clinic prezintă proteinurie și hematurie microscopică, iar uneori poate dezvolta un SN. Evoluția este în general gravă, către HTA și IRC. Afecțiunea răspunde adesea favorabil la doze mari de corticoizi, sau la asocierea ciclofosfamidă+anticoagulante+dipiridamol.

Tratament. Cu excepția a 5—10% din cazuri, în care se înregistrează remisiuni spontane, în rest GNMP are o evoluție continuă spre IRC, în aproximativ 7—8 ani.

Evoluția este mai rapidă și prognosticul mai sever, cu cît proteinuria este mai intensă, cu cît apare mai precoce HTA și semnele de IRC și, mai ales, dacă se constată prezența leziunilor tubulo-interstițiale și a proliferării extracapilare.

Corticoterapia și imunodepresoarele sînt fără rezultate, ba chiar pot determina sau agrava HTA și IRC. În această formă este indicată indometacina, cu condiția de a se da doze suficiente (400—600 mg/zi) și pentru o perioadă îndelungată. Scăderea dozei sau întreruperea precoce a terapiei, determină reapariția sau accentuarea proteinuriei. Michielsen pretinde că a obținut rezultate remarcabile și constante cu acest tratament.

În schimb, Kincaid-Smith recomandă folosirea asociată a ciclofosfamidei cu dipiridamol şi o antivitamină K în doze obişnuite. Această schemă de tratament poate fi folosită chiar atunci cînd au apărut semnele de IRC.

NEFROPATIILE GLOMERULARE CRONICE SECUNDARE (GNCS)

GNC secundare sînt suferinţe cronice glomerulare cu o etiologie precisă, cunoscută. Reprezintă cca 25% din nefropatiile glomerulare. Cadrul GNCS se lărgeşte neîncetat pe măsură ce se descoperă etiologii precise la unele glomerulopatii considerate iniţial ca primitive. GNCS apar în cursul unor boli generale, sau sînt determinate de factori infecţioşi, toxici, neoplazici, ereditari-familiali, sau apar în cursul sarcinii. Ele pot fi şi continuarea unei NG acute.

Principalele cauze ale GNCS sînt:

— *Cauze infecţioase:*

— bacteriene (streptococ, endocardită, lepră, lues);

— virale (virusul hepatitei B, virusul citomegalic, al mononucleozei infecţioase, herpesului etc.);

— parazitare (filarioză, schistosomiază, tripanosomiază, malarie, toxoplasmoză).

— *Factori toxici:* Hg, Au, penicilamina, Probenecid, trimetadione, heroină etc.

— *Neoplazii:* carcinoame, limfoame maligne, limfoleucoza cronică.

— *Boli generale:* diabet zaharat, amiloidoză, boală lupică, poliarterită nodoasă, granulomatoza Wegener, crioblobulinemie etc.

— *Factori familiali şi ereditari:* sindromul Alport, boala Fabry, lipodistrofia renală, sindrom nefrotic familial.

— *Sarcina:* nefropatia gravidică.

— *Altele:* nefropatia rinichiului transplantat.

Exceptînd glomerulonefrita cronică, secundară celei acute poststreptococice, celelalte nefropatii glomerulare secundare pot evolua acut, subacut, sau cronic, iar din punct de vedere al extinderii leziunilor, unele pot fi difuze iar altele focale şi segmentare.

Glomerulonefrita cronică secundară celei acute
(GNC poststreptococică)

Este cunoscut faptul că aproximativ 10—20% din GNDA poststreptococică evoluează către cronicitate, cu tot tratamentul aplicat. Cu alte cuvinte, GNC poststreptococică este o formă evolutivă particulară a GNDA în care procesul inflamator trece în stadii cronice.

Volhard considera că GNC este o nefropatie progresivă care evoluează spre IRC. Addis a arătat însă că GNC se poate vindeca complet. Unii autori (Reubi) includ în GNC progresive şi formele vindecate cu sechele sau cele stabilizate.

Etio-patogenia GNC poststreptococice este asemănătoare cu aceea a GNDA poststreptococică. Mai puţin elucidate sînt cauzele şi mecanismele care determină cronicizarea procesului acut, conducînd în final la constituirea GNC. Cauzele şi mecanismele mai des incriminate sînt:

— repetarea unor puseuri acute de GNDA vindecată aparent;

— tratamentul incorect sau insuficient al GNDA și în mod deosebit al focarului de infecție;

— intensitatea agresiunii nefritigene;

— solicitarea mare funcțională renală în timpul puseului acut și imediat după el (efort fizic, regim hiperproteic, hipersodat);

— prezența unor factori locali, care justifică persistența procesului inflamator (alterarea aparatului enzimatic generează substanțe inflamatorii);

— tipul histologic al leziunii (procesele proliferative duc la fibroză);

— persistența autoanticorpilor care duc la cronicizarea puseului acut.

Tabloul clinic și paraclinic. GNC poststreptococică îmbracă 2 forme clinice:

1. Forma vasculară, hipertensivă, sau tip Ellis I, sau tip A Longcope. Este forma cea mai frecventă, reprezentînd 80% din cazuri și avînd o evoluție de 15—20 ani.

2. Forma cu sindrom nefrotic, sau tip Ellis II, sau tip B Longcope (glomerulonefroza paranefritică, nefrită-nefroză, pseudonefroză). Evoluția este în medie de 6—8 ani. În cursul evoluției, sub influența unor noi regresiuni, leziunile proliferative glomerulare se pot intensifica și forma nefrotică trece în forma vasculară.

Indiferent însă de forma clinică, GNC evoluează spre IRC în intervalele de timp menționate. Ambele forme au o perioadă de latență cu o simptomatologie extrem de săracă, sau cu semne generale nespecifice. Numai examenele repetate de urină evidențiază prezența lor. Există și forme mixte (HTA+SN).

1. Forma vasculară (hipertensivă). a) *Stadiul latent* poate dura luni, ani sau zeci de ani și este clinic asimptomatic. În acest stadiu intră în joc primul mecanism compensator — rezervele anatomofuncționale — ceea ce face ca funcția rinichiului să se îndeplinească cvasinormal. Bolnavul nu are scuze subiective, are capacitatea de muncă păstrată, nu are HTA, edeme, anemie, nu prezintă proteinurie și nici modificări ale sindromului urinar. Chiar explorările funcționale renale pot fi normale. Examenul de sediment urinar repetat și puncția-biopsie renală arată însă semnele cronicizării. Examenele de urină repetate pot surprinde din cînd în cînd proteinurie, hematurie, cilindrurie. Puncția-biopsie evidențiază aspecte morfologice de GNC. În acest stadiu pot apărea episoade acute fruste și tranzitorii, legate de infecții intercurente: ușoare dureri lombare, discrete edeme, urini mai închise la culoare.

b) *Stadiul compensat* este manifest clinic. Spre deosebire de primul stadiu, în care compensarea era legată de posibilități anatomice, în acest stadiu apar noi mecanisme compensatorii funcționale: hipertrofia anatomo-funcțională, HTA (crește FF), poliuria și retenția azotată compensatorie. În condiții de repaus, rinichiul reușește să mențină homeostaziile organismului. Trecerea în acest stadiu este marcată de apariția simptomelor legate de HTA (astenie, cefalee, fosfene, acufene, cardiomegalie, modificări ale FO) și de insuficiența tubulară (poliurie, nicturie). Bolnavul este palid, ca urmare a vasoconstricției (hipertensiune palidă). HTA este atît sistolică, cît și (mai ales) diastolică; ea este labilă și poate fi influențată evident prin dietă și medicație (Sarre). Ea se aseamănă cu HTA esențială în fazele sale inițiale.

Examenul de urină poate decela proteinurie (sub 2 g‰), hematurie, cilindrurie, hipostenurie. Pe măsură ce boala avansează, sedimentul urinar se „limpezește". Puseurile acute legate de infecții intercurente sau asanarea focarelor de infecție duc la exacerbarea sindromului urinar și în special a hematuriei.

Explorările funcționale renale arată o scădere a FPR și a FG.

Ureea, creatinina și acidul uric în sînge sînt normale.

Treptat se trece prin perioada de retenție azotată compensatoare, în cursul căreia retenția azotată moderată (uree = 50—80 mg%) se menține fixă timp de cîțiva ani (5—10 ani). Bilanțul azotat este echilibrat.

Bolnavii nu-și părăsesc de obicei ocupațiile, deoarece, în acest stadiu, capacitatea lor de muncă se păstrează aproape intactă. Totuși, ei sînt palizi, datorită vasoconstricției și anemiei care se instalează treptat. Bolnavii se află într-un echilibru biologic precar; este suficientă o afecțiune intercurentă banală (pneumonie, o intervenție chirurgicală, un traumatism), pentru a precipita evoluția bolii spre uremie.

c) *Stadiul decompensat* se caracterizează prin tulburarea diverselor homeostazii (izovolemia, izotonia, izoionia, izohidria, cu creșterea progresivă a produșilor azotați), ceea ce determină instalarea tabloului uremiei cronice. În acest caz domină, de obicei, simptomatologia digestivă sau/și nervoasă (v. cap. IRC — stadiul uremic). În stadiul final al uremiei, pe lîngă semnele de IR, apar fenomene legate de HTA (neurologice) și de insuficiență cardiacă (edeme, dispnee intensă, edem pulmonar acut).

2. Forma nefrotică se caracterizează prin instalarea unui sindrom nefrotic (proteinurie marcată, hipoproteinemie, hiperlipemie, hipercolesterolemie, edeme importante, cilindri hialini, granulo-grăsoși, corpi birefringenți) după un stadiu de latență, sau imediat în continuarea unor simptome ale episodului acut, care s-au prelungit nejustificat. Asocierea SN cu elemente nefritice anatomo-patologice și clinice îl deosebește de nefroza pură și explică denumirea de nefrită-nefroză sau pseudonefroză. Lipsa sau discreția HTA în forma nefrotică se datorește probabil proteinuriei (suportul HTA este alfa-2-globulina, care se pierde și ea prin urină). Cînd prin dezvoltarea sclerozei glomerulare pierderile potasice se reduc, se dezvoltă HTA.

Diagnosticul diferențial pune probleme deosebite pentru fiecare stadiu evolutiv și fiecare formă clinică.

În *stadiul latent* diagnosticul se referă de fapt la diagnosticul unei proteinurii și/sau hematurii izolate.

— Confuzia poate fi făcută cu proteinuriile ortostatice (împotriva lor pledează persistența proteinuriei în urinile de noapte și proba de ortostatism sau/și a lordozei provocate, care sînt negative).

— Proteinuriile benigne din GN toxice, din bolile infecțioase, sînt însoțite de obicei de un sediment urinar normal, iar anamneza în sensul unei GNDA este negativă.

— Se va elimina, de asemenea, proteinuria din rinichiul de stază.

— O hematurie microscopică, datorită unei inflamații glomerulare, poate fi întîlnită și în GNF, sau ca hematurie reziduală a GNDA. Atenție la formele prelungite ale GNDA.

— Probleme de diagnostic diferențial se mai pot pune cu: pielonefrita cronică, tuberculoza renală, litiaza renală, tumorile renale sau ale căilor urinare, inflamațiile căilor urinare inferioare.

În stadiul clinic, — forma nefrotică este ușor de diagnosticat, diferențierea de SN pur fiind ușurată de asocierea semnelor inflamației glomerulare și de existența GNDA în antecedente. Asocierea formei nefrotice cu cea hipertensivă, simultan sau în cursul evoluției, pledează în favoarea GNC.

— Diferențierea GNC de PNC și de nefroangioscleroza secundară bolii hipertensive constituie problema cea mai importantă de diagnostic diferențial. Anamneza trebuie să fie minuțioasă.

— Pentru o PNC pledează: alterările densității urinare din fazele precoce, discrepanța dintre leucocituria constantă și hematuria discretă sau absentă, prezența cilindrilor leucocitari, bacteriuria, semnele de infecție (febră, leucocitoză, VSH crescută), discreția sau absența HTA, durerile lombare, urografia patologică.

— Pentru o nefroangioscleroză pledează: precesiunea HTA față de semnele de suferință renală, HTA familială, semnele de suferință vasculară la nivelul diverselor organe (mici ictusuri, cardiomegalie, infarct miocardic), semne de arterioscleroză generalizată, azotemie discretă sau absentă.

Puncția-biopsie renală oferă un diagnostic de certitudine.

Evoluție și prognostic. Din punct de vedere evolutiv, GNC sînt de 3 tipuri:

a) GNC staționară, în care probele funcționale renale repetate ani de zile arată valori neschimbate;

b) GNC vindecate cu sechele, în care persistă nemodificate fie proteinuria, hematuria sau HTA reziduală, probele funcționale arătînd valori normale;

c) GNC progresivă, în care procesul renal evoluează continuu, lent sau rapid, timp de 2—40 ani sau chiar mai mult.

Dintre formele progresive, de GNC, 25% prezintă complicații vasculare (cerebrale, coronariene sau insuficiență cardiacă) și 75% evoluează către uremie. Deși se descriu stadii de evoluție (latent, compensat și decompensat), boala nu respectă totdeauna aceste stadii. În general însă, stadiul cel mai lung de evoluție (de zeci de ani) este cel latent, în ultimul stadiu avînd loc o evoluție precipitată.

Evoluția GNC se face după 3 modalități evolutive:

a) Evoluția subcronică în decurs de 2—5 ani, observată atît în forma nefrotică (35%) cît și în cea vasculară (10%).

b) Evoluția în salturi, recurentă, în care apar puseuri acute (accentuarea hematuriei, apariția sau accentuarea edemului sau HTA) declanșate de eforturi fizice mari, abuzuri de proteine sau sare, focare de infecție sau infecții acute, traumatisme, intervenții chirurgicale, sero- sau vaccinoterapie, medicamente etc.

c) Evoluție cronică, în decurs de 5—40 de ani, întîlnită în forma vasculară a GNC (77%), la care stadiul latent are o durată foarte mare precum și în forma cu sindrom nefrotic.

Reiese că atît forma vasculară (13%), cît și cea nefrotică (15%) se pot stabiliza sau chiar vindeca, ceea ce schimbă mult prognosticul față de trecut. Trebuie reţinută şi posibilitatea trecerii, în cursul evoluţiei, de la forma nefrotică la cea vasculară şi invers.

Tratament. A. *Tratamentul profilactic.* 1. Un prim obiectiv este profilaxia instalării GNC care constă în tratarea infecţiilor acute şi infecţiilor de focar, care pot da leziuni renale cu evoluţie subclinică şi accentuare la fiecare nou puseu infecţios. Pentru a surprinde din timp nefropatia, sînt necesare examene de urină repetate, în timpul infecţiei şi după vindecarea acesteia.

O altă măsură importantă o reprezintă tratarea judicioasă a GNDA şi GNF, ambele fiind susceptibile de a se croniciza. Suspendarea tratamentului curativ al GNDA sau GNF se va face cu atenţie iar tratamentul nu va fi încheiat pînă nu se asanează focarele de infecţie.

Toţi bolnavii care au avut GNDA sau GNF vor fi dispensarizaţi şi urmăriţi periodic prin examen clinic şi de laborator.

2. Dacă GNC a apărut, se vor preveni episoadele evolutive acute, care sînt declanşate de cauze diverse ce vor fi tratate adecvat.

Orice infecţie survenită în cursul evoluţiei unei GNC, indiferent de stadiul său evolutiv, va fi tratată cu antibiotice nenefrotoxice. Bolnavul va respecta regimul dietetic de cruţare a rinichiului, iar ori de cîte ori se observă o undă evolutivă, va păstra repaus absolut pînă la normalizarea investigaţiilor biologice.

3. Obiectivul cel mai important într-o GNC este menţinerea sa cît mai mulţi ani în stadiul de latenţă, prin care se previne instalarea IRC. Cum administrarea intempestivă sau inadecvată de medicamente (îndeosebi corticoizi, diuretice etc.) grăbeşte evoluţia bolii şi precipită instalarea IRC orice gest terapeutic va fi cîntărit în prealabil.

B. *Tratamentul curativ* este eficace mai ales în primii ani. El diferă în raport de stadiul evolutiv şi forma clinică a bolii.

a) *În stadiul de latenţă* au importanţă două măsuri:

1. Regimul igieno-dietetic: evitarea eforturilor fizice, a frigului, umezelii, contactului cu bolnavii infecţioşi. Practica instituirii, la orice bolnav cu GNC, a unui regim desodat şi hipoproteic, s-a dovedit dăunătoare. Lăsînd la o parte prescripţiile dietetice pe care le comportă HTA (regim sărac în sodiu) sau IRC (reducerea aportului azotat), în rest nu există un regim special în GNC.

În linii generale, regimul va fi hipercaloric (2 250—2 400 cal/zi), normoproteic, hipolipidic şi hiperglucidic, cu aport corespunzător de lichid şi sare.

2. Tratamentul antiinfecţios cu antibiotice în următoarele împrejurări:

— prevenirea şi tratarea infecţiilor intercurente, care pot declanşa un puseu evolutiv (mai ales pe rezistenţa scăzută a acestor bolnavi):

— descoperirea streptococului hemolitic în faringele bolnavilor;

— asanarea chirurgicală a focarului de infecţie sub protecţia pre-, intra- şi postoperator, a antibioticelor.

În toate aceste cazuri, antibioticul folosit este Penicilina (400 000—600 000 u. la 4—6 ore interval). În afara GNC cu hematurii episodice recidivante şi a unor focare de infecţie purulente sau evidente, nu există nici o bază serioasă pentru asanarea focarelor de infecţie. Evoluţia GNC nu este deloc influenţată de asanarea medicală sau chirurgicală a focarelor.

b) *În stadiul de compensare:* tratamentul antiinfecţios are mai puţine indicaţii şi rezultate mai slabe; totuşi, el va fi făcut ori de cîte ori este nevoie şi adaptat stării clinice. Se va administra medicaţie anabolizantă (Decanofort 50 mg i.m. la 14 zile), vitamina B_1 şi B_{12}.

În forma hipertensivă: sarea este exclusă din alimentaţie, şi se administrează medicaţie antihipertensivă conform regulilor cunoscute.

În forma nefrotică: v. tratamentul SN.

c) *În stadiul de uremie* se recurge la corectarea tulburărilor fiziopatologice şi tratarea simptomelor.

Cîteva lucruri trebuie menţionate cu privire la tratamentul GNC poststreptococice:

— Nu există o terapie specifică. Tratamentul este acelaşi cu al IRC. În faza de latenţă nu este necesară dieta hiposodată, dacă nu există HTA, insuficienţă cardiacă, edeme şi mai ales SN asociat. Regimul hiposodat poate aduce prejudicii: scăderea Na^+ duce la scăderea FG şi la azotemie.

— Terapia cu corticoizi, citostatice şi antiinflamatoare a deziluzionat, întrucît nu s-a putut demonstra încetinirea evoluţiei sau ameliorarea bolii.

— În planul terapeutic se va ţine seama de forma clinică şi de tipul leziunilor histologice. Astfel, forma vasculară necesită antihipertensive, iar cea cu SN tratamentul corespunzător.

— Unii autori consideră că formele proliferative şi membranoase răspund favorabil la azathioprin (Imuran). Cercetările din ultima vreme demonstrează că nu există diferenţe semnificative între cei cu şi fără tratament cu citostatice.

Nefropatii glomerulare cronice secundare unor boli generale

Unele din aceste nefropatii cu profil particular (nefropatia diabetică, amiloidoza renală, nefropatia din bolile de colagen, nefropatia gravidică) sînt tratate în capitole separate (v. capitolele respective), urmînd ca în cele ce urmează să fie discutate NGCS întîlnite în unele afecţiuni mai puţin frecvente.

Nefropatia din sindromul Wegener

Sindromul Wegener (granulomatoza Wegener) prezintă următoarele caractere clinice principale: leziuni granulomatoase şi procese ulcerative ale tractului respirator superior şi inferior (rinită purulentă sau sinuzită persistentă, tuse productivă, hemoptizie, infiltrare pulmonare), simptome de artrită, ulceraţii cutanate şi leziuni ale conjunctivelor, precum şi semne de IR. Biopsia renală indică o GN segmentară, uneori întregul glomerul prezentînd un proces necrotizant şi formare de semilune.

Etio-patogenia este necunoscută. Se bănuieşte o patogenie imunitară.

Morfopatologie. Angeita necrotică cu localizare predominant renală şi pulmonară constituie caracteristica sindromului Wegener. Ea poate fi localizată însă şi la alte nivele: sistem nervos, tub digestiv, splină, ganglioni etc.

La nivelul rinichiului, în afara leziunilor arteriale, se găsesc leziuni glomerulare de tipul glomerulitei focale necrozante, inflamaţiei granulomatoase periglomerulare, GNDS, glomerulitei proliferative extracapilare difuze cu necroze parcelare ale flocusului.

Tablou clinic și paraclinic. Sindromul Wegener apare predominant la femei și nu înainte de 12 ani. Primele manifestări sînt cele respiratorii: rinoree purulentă rebelă, ulcerații ale mucoasei nazale și sinusurilor, ale feței orbitelor, apariția unei tuse însoțită de hemoptizii, opacități pulmonare (radiologic) și revărsat pleural. Ulterior apar: erupții cutanate, poliartrită, polinevrită, febră, scădere ponderală. TA este normală în 75% din cazuri.

Manifestările renale se traduc prin proteinurie, hematurie și leucociturie, însoțite destul de rapid de IR.

Investigațiile de laborator pun în evidență anemie, microcitară, uneori hemolitică microangiopatică, leucocitoză cu eozinofilie, VSH accelerată, hiper alfa$_2$ și gammaglobulinemie, creșterea IgG și IgA și scăderea IgM, testul Waaler-Rose și latex pozitive.

Tratamentul constă în administrarea cît mai precoce posibil de corticoizi și imunodepresoare pe o perioadă de luni de zile, singure, dar mai ales asociate: Prednison, 0,5—1 mg/kg corp/zi, asociat cu ciclofosfamidă 1—2 mg/kg corp/zi, sau cu azathiprină.

Se vor asana focarele de infecție sau se vor trata infecțiile cu antibiotice. Regimul dietetic va fi adaptat stării funcționale renale.

Nefropatia glomerulară din endocardita bacteriană subacută

În cursul evoluției endocarditelor bacteriene acute și îndeosebi în endocardita subacută Osler, pot să apară leziuni glomerulare. Ele se pot manifesta fie sub formă de GN focale și segmentare, fie de GNDA. Mecanismul de producere este imunologic, indiferent de etiologia endocarditei maligne. Glomerulitele respective apar la aproximativ 4—6 săptămîni de la debutul endocarditei, sînt bacteriene și se exprimă prin proteinurie moderată, hematurie și cilindrurie. Edemele și HTA sînt absente de regulă. În forma difuză pot să apară semne de insuficiență renală.

Sinonime: nefrita embolică focală nesupurativă a lui Löhlein, glomerulonefrita parcelară embolică Löhlein.

Descrisă de Löhlein în 1910, NG din endocardita bacteriană subacută se întîlnește în prezent în 24% din cazurile de endocardită, față de 84% în statistica lui Boehr înainte de era antibioticelor. După alți autori, ar continua să apară în circa 2/3 din cazuri: aplicarea antibioterapiei n-ar fi scăzut frecvența participării renale în cursul endocarditei bacteriene subacute.

Etiologie. Mai de mult se considera că în cursul endocarditei bacteriene subacute leziunea renală caracteristică este o nefrită în focare „embolică". Actualmente se știe că nefropatia din această boală poate îmbrăca 2 aspecte: fie o nefrită focală, fie o GNDA asemănătoare GNDA poststreptococice. Factorul etiologic determinant este fie streptococul viridans, fie alt germen (care a cauzat endocardita).

Patogenie. 1. În 1910 Löhlein, și în 1912 Boehr emit concepția emboliei microbiene: embolii microbiene detașate din vegetațiile endocardite produc obstrucția anselor capilare glomerulare, antrenînd leziunea renală. Astăzi, această concepție nu mai este acceptată.

2. Jouve, Cornil și Mosinger au susținut ipoteza capilaritei difuze: prezența bacteriilor declanșează formarea de anticorpi, iar reacția anti-

gen-anticorp s-ar petrece la nivelul endoteliului capilarelor glomerulare, determinînd o capilarită.

3. Astăzi se consideră că leziunile renale se datoresc unui proces imunologic similar cu cel care are loc în GNDA poststreptococică. Infecția bacteriană duce la formarea de anticorpi, apoi de complexe antigen-anticorp circulante care se depun la nivelul glomerulului. În favoarea acestei concepții, vin o serie de argumente:

— perioada de latență pînă la apariția leziunilor renale;

— bacteriile sînt absente în rinichi;

— GNF poate apărea și la bolnavi cu hemoculturi negative;

— existența formelor în care leziunea renală precedă leziunea endocardică (endocardită lentă fără endocardită);

— reproducerea experimentală a bolii prin mecanism imunologic.

Morfopatologie. Leziunile histologice, focale la început, au tendința să se generalizeze paralel cu durata evoluției. Cu cît endocardita evoluează mai lent, cu atît leziunile renale devin mai difuze. În general, aspectul parcelar îl îmbracă formele care se vindecă rapid. Cazurile tratate tardiv sau insuficient, sau care sînt rezistente la antibiotice fac frecvent leziuni difuze și progresive.

Leziunile cele mai frecvente sînt de NG focală și segmentară. După extinderea leziunilor se disting 3 tipuri:

— Forma parcelară (Löhlein) sau segmentară, în care procesul afectează cîteva anse glomerulare, celelalte rămînînd intacte;

— Forma focală (totală), în care sînt prinse toate ansele glomerulului, dar distribuția lor este capricioasă;

— Forma insulară (pluriglomerulară), în care leziunile se întind la mai mulți glomeruli vecini, atingîndu-i total sau parțial.

Mai rar apare o GNDA endocapilară, identică cu GNDA poststreptococică.

În imunofluorescență se remarcă prezența de depozite granulare de-a lungul MBG conținînd IgG și complement.

Tablou clinic și paraclinic. Participarea renală în endocardita bacteriană subacută se exprimă prin proteinurie, hematurie microscopică și cilindrurie. Cînd nefropatia capătă un caracter difuz, pot apărea semne de IR și rareori HTA. Extrem de rar se întîlnește SN. În cazurile favorabile se observă dispariția semnelor urinare și se produce vindecarea clinică. Dacă evoluția se prelungește, simptomele renale se agravează și se instalează IR (în 3% din cazuri).

Forme clinice. Corespunzător tipurilor histopatologice, se deosebesc 2 forme clinice:

1. Forma benignă se manifestă numai prin sindromul urinar (proteinurie sub 1 g‰, hematurie și cilindrurie). Are la bază o GNF.

2. Forma gravă cu aspectul unei GNDA. Pe lîngă sindromul urinar pot apărea IR și HTA (rar). Are la bază o GNDA.

Diagnostic pozitiv. Diagnosticul NG din endocardita lentă ridică 2 probleme importante:

a) Recunoașterea existenței unei endocardite subacute în cazul unei nefropatii de origine incertă. Diagnosticul de endocardită lentă se face pe baza semnelor caracteristice bolii (vechi cardiaci care face la un moment dat febră, splenomegalie discretă, manifestări cutanate, anemie hemoculturi pozitive etc.). Descoperirea unei hematurii persistente la un valvular trebuie suspectată de endocardită bacteriană subacută. Prezența de peteșii la nivelul conjunctivelor și extremităților, splenomegalie și anemie, obligă la efectuarea de hemoculturi repetate.

b) Diagnosticul existenței, naturii și extensiei leziunilor renale în caz de endocardită bacteriană subacută.

— Pentru GNF pledează prezența sindromului urinar, fără edeme (cînd apar sînt de tip cardiac), fără HTA și în general fără fenomene de IR.

— Pentru GNDA pledează asocierea la sindromul urinar a IR și, mai rar, a HTA.

Puncția-biopsie renală aduce precizări în cazurile dubioase.

Diagnostic diferențial. Diferențierea de GNF și GNDA poststreptococice este ușor de făcut cînd tabloul clinic al endocarditei lente este bine conturat. Problema este mai dificilă cînd manifestările clinice ale endocarditei sînt atenuate sau absente. Pledează pentru NG din endocardita lentă prezența hemoculturilor pozitive, hipergamaglobulinemia.

— Diagnosticul diferențial cu NG din alte boli generale (purpura Henoch-Schönlein, sindromul Goodpasture, granulomatoza Wegener etc.) se face prin prezența contextului clinic al bolii cauzale.

Evoluție și prognostic. Înainte de descoperirea antibioticelor, formele grave evoluau în 5—10% din cazuri către IR și uremie. Astăzi, evoluția severă se observă în special în cazurile refractare la antibiotice, cu evoluție lentă, trenantă. Cînd endocardita se vindecă rapid, leziunile renale dispar fără sechele; este cazul GNF. Există și posibilitatea ca GN să evolueze în continuare, deși endocardita s-a vindecat.

Pe baza acestor observații, se poate afirma că, în general, GN urmează evoluția endocarditei bacteriene subacute. Există 3 posibilități evolutive:

— vindecare completă;

— apariția de complicații de tipul IR (care agravează evoluția bolii de fond, producînd moartea în 19% din cazuri) sau insuficienței cardiace acute (declanșată de HTA);

— persistența unor semne (modificări urinare, HTA) după vindecarea endocarditei.

Tratamentul presupune identificarea agentului etiologic al endocarditei și testarea sensibilității sale. Se vor administra antibiotice nenefrotoxice, în doze mari, o perioadă îndelungată. Tratamentul GN din endocardita bacteriană subacută se confundă, în general, cu tratamentul bolii de fond. Dacă în cursul evoluției bolii apar unele complicații (HTA, IR), la tratamentul bolii de fond se adaugă tratamentul acestora.

Nefropatia glomerulară din purpura Henoch-Schönlein

În cursul purpurei reumatoide (purpurei alergice) Henoch-Schönlein, afectarea renală este întîlnită în 25—57% din cazuri. Nefropatia este cea mai serioasă complicație a bolii. Leziunile renale au fost observate de Henoch în 1899; ele pot fi leziuni glomerulare focale ori segmentare, sau difuze.

Etiologie. Nu s-a putut stabili o etiologie precisă. În unele cazuri aceasta poate fi reprezentată de o infecție cu streptococ betahemolitic, alergeni alimentari, droguri diverse sau vaccinuri.

Vascularita acută, care realizează purpura, s-ar datora unor manifestări de hipersensibilitate față de alergeni alimentari, bacterieni sau toxici (de unde numele de purpură alergică) (Israel). Din ce în ce mai mult se admite rolul bacteriilor în declanșarea acestei hipersensibilități.

Patogenie. La baza nefropatiei din purpură ar sta depozitarea complexelor antigen-anticorp la nivel mezangial. IgA este anticorpul, iar antigenul poate fi un virus, bacterie, alergen alimentar, medicament etc. Cînd se depășește capacitatea fagocitară a sistemului mezangial, apare un răspuns inflamator.

Morfopatologie. Histologic, leziunile renale pot fi sistematizate în:

a) GN focale și segmentare (neproliferative) și

b) GN proliferative endo- și extracapilare difuze, în care leziunile sînt proliferative, mezangiale, endocapilare și extracapilare de grade variate. Cele extracapilare duc la formarea de semilune. Se mai pot observa hialinizări întinse ale ghemului capilar.

Participarea proliferării extracapilare i-a determinat pe Mathieu și Habib să descrie 3 tipuri de asemenea leziuni:

— tipul I (23% din cazuri) cu reacție epitelială limitată;

— tipul II (20% din cazuri) în care apar semilune epiteliale alături de alte leziuni proliferative;

— tipul III (70% din cazuri) cu proliferare extracapilară difuză, care umple complet spațiul intrefloculocapsular.

Microscopia electronică arată prezența de depozite granulare dense în matricea mezangială. Ele se pot găsi în spațiul subendotelial lărgit. Se constată și prezența de fibrină, trombocite și polinucleare în lumenul capilarelor glomerulare.

Imunofluorescența pune în evidență depozite mezangiale în toți glomerulii. Aceste depozite conțin IgA (cel mai constant), C_3, fibrină. Prezența constantă de IgA nu este specifică nefropatiei din purpura reumatoidă, ea găsindu-se și în alte nefropatii (sindromul Wegener, LED, boala Berger, GNF din ciroză).

Tablou clinic și paraclinic. Boala este mai frecventă la copii, dar nu este rară nici la adult. Predomină la sexul masculin. Apare în special toamna și iarna. Manifestarea caracteristică a bolii o constituie purpura. În 20—25% din cazuri, purpura reprezintă singura manifestare a bolii. În circa 80% din cazuri se asociază prinderea articulară. Sînt afectate articulațiile genunchiului și tibio-tarsiene, care sînt tumefiate și calde.

Manifestările abdominale, prezente în 40—50% din cazuri, constau în dureri abdominale, vărsături, hemoragii intestinale. Rareori se asociază hemoptizii (purpura pulmonară). Se apreciază că afectarea renală, estimată în medie la 35% din cazuri, ar fi mai ridicată dacă s-ar practica la toți bolnavii biopsii renale sistematice. Nefropatia este contemporană manifestărilor purpurice, articulare și abdominale, dar poate apărea și tardiv, uneori la 1—2 luni de la debutul bolii, sau chiar cînd boala pare vindecată. Semnul principal este hematuria microscopică, sau macroscopică uneori. Frecvent se asociază proteinurie, care în general este moderată (1—2 g ‰). La 25% din cazuri poate apărea un SN. Cînd leziunile glomerulare sînt difuze, poate fi prezentă o HTA.

Semnele biologice sînt reprezentate de leucocitoză cu neutrofilie, VSH de obicei accentuată, creşterea titrului ASLO în 20—33% din cazuri şi rareori scăderea complementului.

Imunoglobulinele sînt moderat crescute; la bolnavii cu o evoluţie mai îndelungată a bolii se remarcă o creştere mai importantă a globulinelor serice, realizînd aşa-zisa „purpură hiperglobulinemică". Examenele imunologice arată creşterea IgA, scăderea C_3, IgG şi IgM cu complement variabil şi absenţa complexelor imune circulante şi a PDF.

Forme clinice. a) Forma comună, manifestată prin proteinurie şi hematurie, este expresia unei GN focale şi segmentare. Evoluţia ei este bună şi prognosticul favorabil.

b) Forma gravă, cu tabloul clinic de GNDA sau chiar de GNDS (malignă). Leziunile histologice sînt proliferative de diverse tipuri. Evoluţia lor se face către IR rapid progresivă, iar prognosticul este grav.

Diagnostic pozitiv. NG din purpura reumatoidă este uşor de diagnosticat, deoarece sindromul urinar apare contemporan sau după manifestările purpurice şi artralgice.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu GNDA şi GNF poststreptococice în primul rînd, iar în al doilea rînd cu NG secundare unor boli generale. Contextul clinic este cel care în general permite diferenţierea. În cazurile mai dificile, examenul histologic (care cel mai frecvent indică leziuni de GN segmentare şi focale) şi imunofluorescenţa pot aduce elemente în sprijinul diagnosticului de NG secundară purpurei reumatoide.

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia nefropatiei este nefavorabilă în 5—20% din cazuri. Evoluţia şi prognosticul sînt dependente de tipul leziunilor renale. Există diverse posibilităţi evolutive:

— vindecare în majoritatea cazurilor, îndeosebi la copil;

— persistenţa sindromului urinar, fără semne de IR, cu dispariţie tardivă după 4—7 ani de evoluţie;

— evoluţie gravă, cu IR progresivă, cînd leziunile sînt difuze, cu proliferare extracapilară şi formare de semilune.

Afectarea renală în purpura reumatoidă se produce într-un singur puseu sau în cadrul mai multor pusee care se succed la cîteva săptămîni. Rareori, pot apărea pusee întîrziate, pe parcursul a mai multe luni — 1 an. Succedarea mai multor asemenea pusee agravează leziunile renale şi modifică profilul evolutiv şi clinic al bolii.

Tratament. În plin puseu evolutiv, este indicat repausul la pat şi un regim dietetic adaptat stării funcţionale renale. Se administrează Penicilină asociată cu corticoizi, care duc la retrocedarea manifestărilor acute în cîteva zile. În caz de complicaţii, se vor trata corespunzător; sîngerările gastro-intestinale cu transfuzii de sînge şi hemostatice, HTA cu antihipertensive.

Pentru nefropatie s-au încercat mai multe scheme terapeutice: clorambucilul singur, sau ciclofosfamidă+heparină+dipiridamol, cu sau fără prednison. Se vor asana focarele de infecţie sub protecţie de antibiotice; mai ales la copii, aceasta poate duce la vindecarea afecţiunii.

Statisticile făcute arată foarte mici diferenţe pe loturile tratate, comparativ cu cele netratate. Schemele terapeutice propuse sînt discutabile, dată fiind posibilitatea regresiunii spontane a leziunilor.

Nefropatia glomerulară din sindromul Goodpasture

Sindromul Goodpasture este o afecțiune rară, de etiologie necunoscută, întîlnită la persoane tinere și constînd din asocierea a 3 grupe de manifestări: respiratorii (apar la început, de tip dispnee și hemoptizii abundente), renale (hematurie, proteinurie, cilindrurie și insuficiență renală) și hematologie (anemie precoce). El asociază o pneumopatie hemoptoică cu o GN (focală și segmentară sau difuză) și constituie o entitate anatomoclinică independentă, cu evoluție rapidă și fatală.

Sinonime: glomerulita segmentară necrotică cu alveolită hemoragică, nefrita cu purpură pulmonară, sindromul pulmo-renal, hemoragiile pulmonare cu glomerulonefrită, pneumonia interstițială și hemoragică cu glomerulonefrită, hemosideroza pulmonară idiopatică cu glomerulonefrită.

Goodpasture a descris în 1919, leziuni glomerulare la un tînăr decedat de pneumonie acută cu hemoptizie. Parkin a introdus în 1955, termenul de „sindrom Goodpasture“.

Etiologia sindromului Goodpasture este necunoscută.

Patogenie. Sindromul este considerat a fi consecința acțiunii unui anticorp activ concomitent asupra alveolelor pulmonare și membranei bazale glomerulare (Fr. Dixon și colab.).

Koeffler și colab. au arătat că anticorpi eluați, de proveniență pulmonară, pot reacționa cu membranele bazale renale și septurile alveolare. Acest lucru demonstrează că ambele structuri ar avea determinante antigenice comune. În acest mod se poate explica asocierea leziunilor pulmonare și renale. De altfel, acest sindrom reprezintă modelul nefropatiei glomerulare cu anticorpi anti MBG. Pentru aceasta pledează asemănarea dintre leziunile din sindromul Goodpasture și leziunile glomerulopatiilor experimentale prin anticorpi anti MBG. Sub acțiunea unor agenți patogeni, membranele bazale își modifică structura, devin antigenice și induc formarea unor anticorpi antimembrană bazală.

Morfopatologie. Este caracteristică asocierea unei alveolite hemoragice cu numeroase macrofage încărcate cu hemosiderină cu o glomerulită focală și segmentară necrozantă, severă și rapid evolutivă către hialinizarea glomerulului (fig. 5.14).

Leziunile pulmonare constau în: alveolită hemoragică, macrofagică și scleroză colagenă și reticulinică ce modifică pereții alveolari. Ca și în hemosideroza pulmonară idiopatică, se remarcă o bombare a capilarelor pulmonare în lumenul alveolar.

Leziunile renale sînt reprezentate la început de leziuni focale și segmentare, iar mai tardiv odată cu evoluția bolii, de necroză fibrinoidă a anselor glomerulare cu proliferare epitelială și formarea de semilune; ulterior se produce fibroza și hialinizarea glomerulară.

Imunofluorescența pune în evidență depozite lineare de IgG și C_3 de-a lungul MBG. O imagine similară se observă și la nivelul membranei bazale alveolare.

Un element histologic absolut caracteristic îl reprezintă absența oricărei leziuni arteriale în rinichi, pulmon sau alte organe, ceea ce diferențiază sindromul Goodpasture de angeitele necrotice, cu care se aseamănă din punct de vedere clinic.

Tablou clinic și paraclinic. Sindromul Goodpasture apare la subiecți tineri și se caracterizează printr-o pneumonie hemoragică manifestată prin hemoptizii de diferite grade ce pot ajunge la hemoragii pulmonare masive și prin IR rapid progresivă, însoțită de hematurie și proteinurie. Boala începe clinic brusc, cu febră.

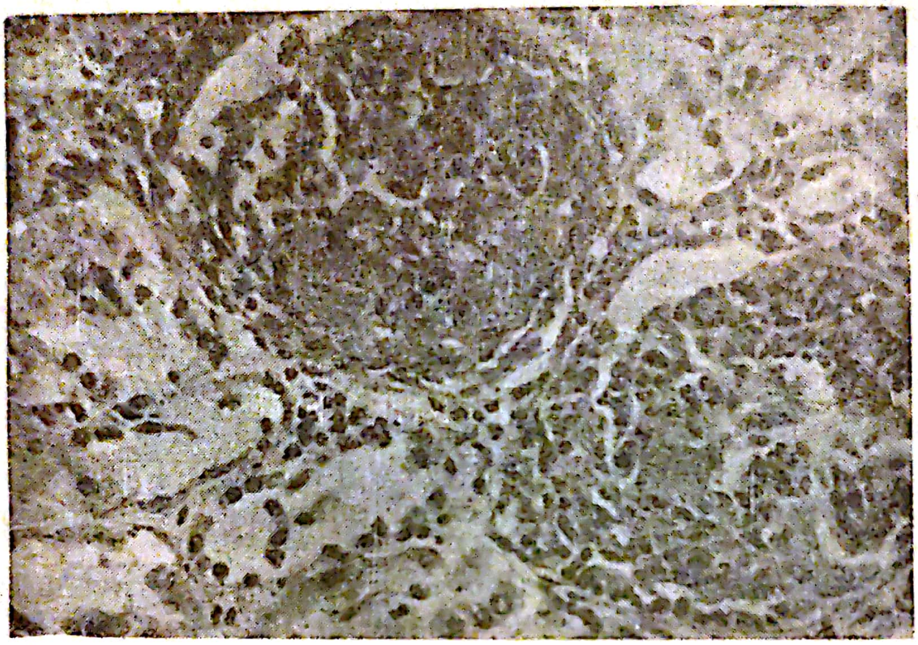


Fig. 5.14. Sindrom Goodpasture. Necroză inflamatorie a capilarelor glomerulare.

Tulburările respiratorii sînt reprezentate de tuse, dispnee, hemoptizii repetate. Radiologic apar: opacități micro- sau macronodulare, sau opacități difuze bilaterale, mediopulmonare (rareori unilaterale).

Manifestările renale constau din proteinurie moderată (rareori SN), asociată cu hematurie microscopică (rar macroscopică) și uremie rapid progresivă. TA rămîne normală.

Uneori pot să apară: cardiomegalie (prin insuficiență cardiacă), tulburări digestive (hematemeză) și hepatomegalie.

Investigațiile de laborator arată prezența unei anemii precoce, leucocitoză moderată, VSH crescută.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe asocierea dintre manifestările pulmonare (hemoptizii repetate) și apariția ulterioară a unei GN cu evoluție severă. Un element important pentru diagnostic este prezența de epitelii alveolare în expectorație sau din sucul gastric care conțin hemosiderină.

Diagnostic diferențial

1. Cea mai importantă este diferențierea de „sindromul pneumo-nefritic" (evoluția concomitentă a unei afecțiuni bronho-pulmonare și a unei glomerulopatii). Sindromul pneumo-nefritic poate fi acut, subacut sau cronic. Se întîlnește în boli infecțioase (bacteriene și virotice), boli de sistem și faza terminală a IRC.

a) Sindromul pneumo-nefritic acut se întîlnește în pneumonia pneumococică, leptospire, viroze.

b) Sindromul pneumo-nefritic subacut sau cronic, poate apărea în: LED acut, granulomatoza Wegener, poliarterita nodoasă, sarcoidoza BBS.

c) Sindromul pneumo-nefritic cronic este reprezentat de pneumopatia uremică (plămînul uremic) — în stadiul uremic.

Diferenţierea de entităţile care realizează tipurile de sindrom pneumo-nefritic se face pe baza caracteristicilor clinice, a datelor biologice specifice şi a leziunilor particulare.

2. Diagnosticul diferenţial trebuie făcut şi cu NG din purpura Henoch-Schönlein; tabloul histologic poate fi asemănător, în schimb manifestările clinice (cu excepţia hemoptiziilor, care pot apărea şi în purpura reumatoidă) sînt diferite.

Evoluţia este deosebit de gravă, de obicei către exitus. Supravieţuirea este între 2 săptămîni—1 an. Decesul se produce prin IR pregresivă către uremie, sau prin edem pulmonar acut. S-au citat totuşi şi cazuri de vindecare sau cronicizare. Au fost descrise şi cazuri care au supravieţuit bolii, diagnosticul rămînînd mult timp necunoscut (Parkin şi colab.).

Tratament. Se poate încerca la debut un tratament cu corticoizi, după regulile cunoscute. Dar, cum sindromul are o evoluţie rapidă în cîteva luni către uremie, se recomandă binefrectomia, epuraţia extrarenală şi transplantul renal. Din nefericire, pe rinichiul grefat apar aceleaşi leziuni caracteristice, ceea ce demonstrează natura imunologică a bolii. În cazul în care se face hemodializă cronică, se vor administra asociat corticoizi cu imunosupresoare, în doze mici, sub control hematologic.

Nefropatia glomerulară din microangiopatia trombocitopenică

Microangiopatia trombocitopenică este o boală rară, cu debut brusc, caracterizată prin anemie hemolitică, purpură trombocitopenică, semne neurologice variabile şi IRA. Leziunile histopatologice se caracterizează prin ocluzia arteriolelor cu un material fibrinoid subendotelial şi tromboză fibrinoidă ce obstruează capilarele glomerulare. Afecţiunea este considerată ca fiind produsă printr-un proces de coagulare intravasculară. Evoluţia bolii este rapid letală.

Sinonime: purpura trombotică trombocitopenică, boala lui Moschowitz (descris de Moschowitz în 1925), anemia hemolitică microangiopatică.

Etio-patogenia este puţin cunoscută. Pentru explicarea leziunilor vasculare caracteristice (microangiopatie trombotică), au fost luate în discuţie asemănările cu fenomenul Schwartzmann generalizat, asemănările şi asocierile cu leziunile vasculare ale colagenozelor, posibilitatea unei etiologii virotice sau microbiene în cazurile care apar sub forma unor mici epidemii. Actualmente, se discută tot mai mult rolul posibil al fenomenelor de coagulare intravasculară. Mecanismul patogenic pare a fi similar cu cel din sindromul hemolitic-uremic la copil.

Morfopatologie. La nivelul rinichiului, microangiopatia trombotică se caracterizează prin tumefiere şi eventual proliferarea endoteliilor arteriale (aferente, eferente, interlobulare) şi capilarelor, depozite fibrinoide subendoteliale şi trombi fibrinoizi intraluminali. Leziunile glomerulare pot varia de la un glomerul la altul, luînd aspectul de glomerulită proliferativă, trombozantă și necrozantă.

Leziunile prezente în rinichi există și în majoritatea celorlalte țesuturi și organe (interesează arteriolele, de tip necroză fibrinoidă și tromboze ocluzive). De aceea, biopsia ganglionară sau de mucoasă poate fi folosită în locul biopsiei renale pentru diagnosticul histologic.

Tablou clinic și paraclinic. Boala se observă la adult, îndeosebi de sex masculin, și are un debut acut cu dureri abdominale, vărsături, cefalee, artralgii și eventual febră. Simptomatologia este dominată de triada: anemie, purpură și tulburări neurologice. Anemia este de tip hemolitic, gravă (1—2 000 000/mm^3) cu subicter sau icter. Hematiile au un aspect deformat, fragmentat. Anemia se instalează rapid. Elementele eritrocitare sînt dense (reticulocite, chiar eritroblaști) și apar în număr mare în periferie.

Purpura trombocitopenică se manifestă prin peteșii, echimoze, melenă, hemoragii retiniene. Trombopenia este severă (20 000/mm^3 sau mai puțin); este însoțită de alungirea timpului de sîngerare și iretractibilitatea totală a cheagului.

Tulburările neurologice constau din mono- sau hemiplegie, crize epileptice, paralizii de nervi cranieni, comă și sînt adeseori foarte grave.

Splenomegalia și hepatomegalia sînt prezente la mulți bolnavi.

Fibrinemia este normală sau moderat redusă la început. Alungirea timpului Quick și a timpului de protrombină sugerează existența unei coagulopatii de consum.

Afectarea renală se manifestă imediat sau după un timp de la debut (zile, rareori săptămîni) sub forma unei IRA cu anurie ireversibilă sau diureză conservată, proteinurie și hematurie microscopică, uneori hemoglobinurie. În unele cazuri, hematuria, asociată sau nu cu proteinurie, reprezintă singura manifestare a nefropatiei. Rareori există edeme și HTA.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe asocierea nefropatiei (manifestată prin hematurie și IRA) cu anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie, semne biologice de coagulare intravasculară diseminată și semne neurologice. Puncția-biopsie renală decelează leziuni de microangiopatie trombotică.

Evoluția sindromului Moschowitz este în marea majoritate a cazurilor gravă, ducînd la deces prin IR ireversibilă într-un interval de cîteva zile pînă la săptămîni sau luni. Rareori s-au observat evoluții mai lungi de 1—2 ani sau spontan favorabile. IR poate fi de la început ireversibilă sau se agravează progresiv în cursul unor pusee repetate de acutizare.

Tratament. Introducerea în tratamentul microangiopatiei trombocitopenice a corticoizilor (avînd în vedere patogenia probabil imună), a heparinei (dată fiind existența coagulopatiei de consum) și a metodelor de epurație extrarenală, au schimbat prognosticul acestei afecțiuni. Corticoterapia se recomandă în doze mari, pînă la 200 mg/zi. Heparina trebuie administrată precoce și în doze mari (6 mg/kgcorp pe zi). În cazurile de IRA ireversibilă se recomandă epurația extrarenală, sau binefrectomia urmată de transplant renal.

Nefropatia glomerulară din sindromul hemolitic-uremic (S.H.U.)

Sindromul hemolitic uremic (S.H.U.) este o afecţiune cu etiologie necunoscută, care apare mai frecvent la copii. Debutează acut şi se manifestă prin IR, anemie hemolitică acută microangiopatică, asociate frecvent cu trombocitopenie, manifestări hemoragipare şi neurologice. Examenul histopatologic renal evidenţiază leziuni de GN proliferativă sau de glomerulită necrotizantă; frecvent se observă prezenţa trombilor de fibrină în capilarele glomerulare şi arteriolele renale.

Sinonime: glomerulonefrita cu anemie hemolitică, sindromul nefrohemolitic, sindromul Gasser, sindromul uremo-hemolitic.

Termenul de sindrom hemolitic-uremic a fost introdus în 1955 de Gasser, care a şi descris sindromul.

O serie de autori consideră că sindromul hemolitic-uremic şi microangiopatia trombocitopenică constituie o unică afecţiune care are două forme principale:

— sindromul hemolitic-uremic (mai frecvent la copil) şi
— purpura trombotică trombocitopenică (mai frecventă la adult).

Aceste două forme se deosebesc mai mult în ceea ce priveşte prognosticul, celelalte caracteristici ale afecţiunii fiind similare. O deosebire histologică ar consta în faptul că leziunile din purpura trombotică trombocitopenică sînt generalizate, interesînd întreg organismul, pe cînd în sindromul hemolitic-uremic sînt predominante sau chiar exclusive la nivelul rinichiului.

Etio-patogenie. Afecţiunea apare rar, în general la copii sub 12 luni. Se poate observa însă şi peste vîrsta de 5 ani şi chiar la adulţi. La copii ar fi cauzată de o infecţie virotică, deoarece apare uneori în mici epidemii. Apariţia sa ar fi favorizată de anomalii imunitare: agamaglobulinemie etc. Mecanismul de producere ar fi similar fenomenului Sanarelli-Schwartzmann. Ca şi în sindromul Moschowitz, şi în SHU coagularea intravasculară are un rol important, atît în producerea nefropatiei, cît şi a tulburărilor hematologice. Cum SHU poate apărea şi la adult, îndeosebi postpartum, coagularea intravenoasă ar fi declanşată de eliberarea de tromboplastină.

Morfopatologie. Microangiopatia renală asociază leziuni arteriolare renale şi glomerulare.

— Leziunile vasculare interesează arteriolele preglomerulare şi arteriolele interlobulare şi se caracterizează printr-o îngroşare a zonei subendoteliale şi necroză fibrinoidă. Lumenul vaselor este obstruat de trombi fibrinoli, aderenţi la peretele necrotic.

— Leziunile glomerulare constau într-o proliferare endotelială şi epitelială. În stadiile tardive se observă o hialinizare şi degenerare fibrinoidă.

În cazurile severe leziunile renale se prezintă sub aspectul necrozei corticale bilaterale ce se datoreşte unei infarctizări hemoragice a piramidelor. Concomitent cu aceste infarctizări se remarcă constant leziuni glomerulare tipice de microangiopatie trombotică. Uneori sînt afectate şi vase din alte organe.

Tablou clinic și paraclinic. Debutul bolii este brutal, cu stare generală gravă, febră, paloare accentuată, dureri abdominale, vărsături, subicter, peteșii, echimoze. Chiar din prima sau a doua zi apare simptomatologia urinară. Suferința renală se află în majoritatea cazurilor pe primul plan și se prezintă de obicei sub forma unei GNDA grave, cu proteinurie mare, hematurie adesea macroscopică, sediment urinar încărcat și uneori hemoglobinurie, edeme și HTA. IRA se instalează de cele mai multe ori rapid. În caz de anurie totală și definitivă se poate bănui o necroză corticală bilaterală. Unii bolnavi prezintă convulsii, hemiplegie, comă, semne de decerebrare.

Examene paraclinice: anemie hemolitică gravă, cu fragmentarea hematiilor; numărul hematiilor este între 1—2 000 000/mm^3; reticulocitoză, trombocitopenie $<50\,000$/mm^3. PDF în ser și urină sînt crescuți, fapt ce atestă existența fenomenelor de coagulare intravasculară.

Forme clinice. După cum s-a arătat, sindromul hemolitic-uremic și microangiopatia trombotică aparțin aceleiași boli, în cadrul căreia reprezintă forme clinice distincte după vîrstă.

— SHU este întîlnit cu frecvență maximă la copii.

— Forma observată la adult este microangiopatică trombotică. La adult SHU poate apărea în anumite circumstanțe clinice: IRA postpartum, toxemia gravidică eclamptică, HTA malignă, stări septicemice, purpura trombotică trombocitopenică și însoțind un adenocarcinom.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe debutul acut la copil și asocierea simultană a anemiei hemolitice microangiopatice cu nefropatia hematurică evoluînd cu IRC severă.

Evoluție și prognostic. Mortalitatea este de aproximativ 50%, supraviețuirea fiind urmată frecvent de IRC. Moartea survine în cîteva zile sau după o perioadă mai îndelungată cu remisiuni și noi pusee evolutive. În ultimul timp s-au raportat cazuri tot mai numeroase cu evoluție favorabilă. În unele cazuri afecțiunea evoluează către IRC. Complicațiile nervoase întunecă mult prognosticul.

Tratament. Corticoterapia și imunosupresoarele sînt încă discutate. Tratamentul cu heparină pare cel mai logic și trebuie aplicat precoce și timp îndelungat. El împiedică depunerea de trombocite și fibrină pe leziunile parietale ale vaselor și evită apariția unui nou episod vascular. În același scop se indică antiagregante plachetare: dipiridamol (Persantin) și sulfinpyrazona (Anturan).

Bolnavii cu IRC gravă sînt menținuți în viață prin epurare extrarenală.

Splenectomia a fost uneori practicată dar fără rezultate încurajatoare.

Sindromul hemolitic-uremic din post-partum
(Microangiopatia trombotică din post-partum)

În 1968 Robson a descris un nou sindrom reprezentat de o insuficiență renală ireversibilă ce apare în post-partum pe care o distinge de alte cauze de IRA de origine obstetricală (în particular de șocul hemoragic sau infecțios, de eclampsie, de necroza corticală), asimilîndu-l sindromului uremo-hemolitic. Studiul anatomo-patologic demonstrează existența unei microangiopatii trombotice renale. Sindromul este caracterizat prin gravitatea sa imediată și prin gravitatea sechelelor sale: IRC și/sau HTA.

Sindromul este prezentat aici pentru mai multe motive: implicarea unei coagulări intravasculare diseminate în patogenia sa, apartenența la grupul sindroamelor de microangiopatie trombotică și relațiile posibile cu nefropatia gravidică.

Morfopatologie. Microangiopatia trombotică este prototipul leziunilor arteriolare și capilare. Aceste leziuni sînt caracterizate prin tromboze endoluminale și depozite parietale constituite esențialmente din fibrină și fibrinogen. Se asociază o reacție de tip proliferativ.

Observații recente indică necesitatea diferențierii leziunilor precoce, prezente în cursul primei luni (corespunzătoare perioadei de IRA), de leziunile tardive (în caz de evoluție favorabilă sau de supraviețuire prin hemodializă).

1. *Leziunile precoce:* a) Arteriolele: alterarea cea mai caracteristică se produce pe arteriolele preglomerulare, care prezintă o notabilă mărire a diametrului. Se constată:

— dispunerea subendotelială a unui material conținînd fibrină (Mallory) și frecvent o tromboză a capilarelor glomerulare;

— în imunofluorescență depozite de fibrină și/sau fibrinogen pe peretele arteriolar;

— în microscopie electronică o zonă subendotelială transparentă.

b) Glomerulii:

— în microscopia optică se observă o îngroșare a peretelui capilar, cu aspect tipic de necroză fibrinoidă și uneori tromboze intercapilare glomerulare;

— în imunofluorescență se pune în evidență un depozit de fibrină și fibrinogen pe peretele capilarelor glomerulare;

— în microscopia electronică se observă o zonă subendotelială transparentă.

Uneori apar și zone de necroză corticală.

2. *Leziuni tardive:*

a) Arteriolele prezintă semne de proliferare a intimei și hipertrofia mediei, similare celor întîlnite în HTA malignă și în forma renală a sclerodermiei. Imunofluorescența demonstrează persistența depozitelor de fibrină sau fibrinogen.

b) Leziunile glomerulare constau în hialinizare, ischemie sau scleroză.

Circumstanțe de apariție. Sindromul apare mai frecvent la multipare în vîrstă de 18—40 ani, după sarcini care au decurs în general normal. În unele cazuri există antecedente de toxemie gravidică. În alte cazuri, s-a semnalat administrarea în cursul travaliului de metilergometină. Între naștere și apariția sindromului există un interval liber de 48 ore — 3 luni.

Patogenie. În producerea microangiopatiei trombotice au fost discutați mai mulți factori (fig. 5.15):

1. O coagulare intravasculară intervine foarte probabil în toate formele de microangiopatie. În favoarea ei intervin argumente:

— hematologice: trombocitopenia, creșterea PDF în ser și urină, creșterea variabilă a factorilor coagulării. Alterări hematologice mai grave nu sînt prezente, în particular fibrinogenul este în general normal și de aceea este dificil de vorbit de o adevărată coagulare intravasculară diseminată;

— morfologice: existența trombozelor arterelor renale și a capilarelor glomerulare, prezența de depozite de fibrină sau fibrinogen în arteriole și glomeruli.

2. Alterarea peretelui arteriolo-capilar reprezintă o caracteristică fundamentală. Alterarea celulelor endoteliale ale arteriolelor și capilarelor glomerulare, cu prezența unui spațiu clar subendotelial, este un reper caracteristic. Kincaid-Smith pe de altă parte a arătat că un asemenea spațiu clar se poate întîlni în alte condițiuni: HTA malignă, rejetul transplantului. Totodată, prezența concomitentă de depozite de fibrină-fibrinogen este aproape patognomonică.

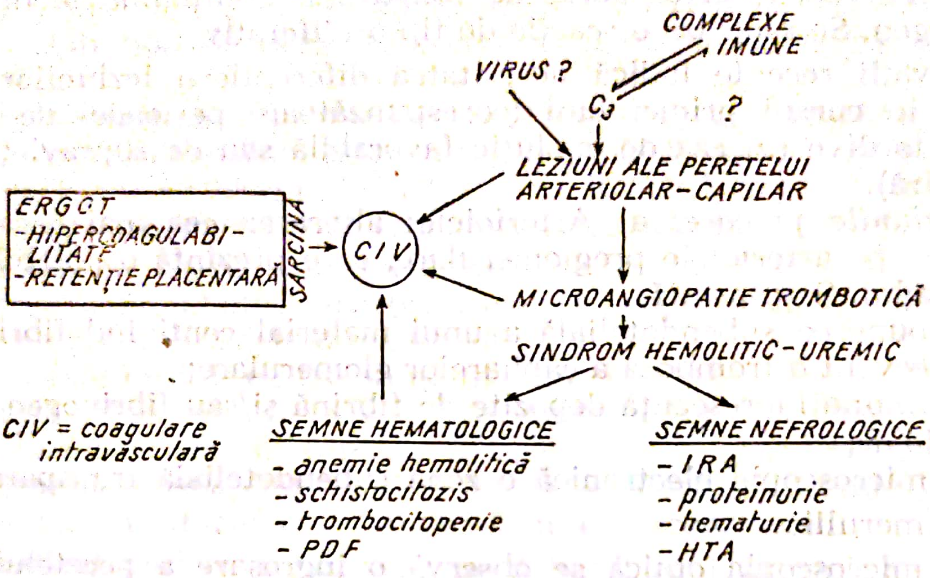

COMPLEXE IMUNE
VIRUS ?
C_3
?
LEZIUNI ALE PERETELUI ARTERIOLAR-CAPILAR
ERGOT
-HIPERCOAGULABILITATE
-RETENȚIE PLACENTARĂ
SARCINA
CIV
MICROANGIOPATIE TROMBOTICĂ
SINDROM HEMOLITIC-UREMIC
CIV = coagulare intravasculară
SEMNE HEMATOLOGICE
- anemie hemolitică
- schistocitozis
- trombocitopenie
- PDF
SEMNE NEFROLOGICE
- IRA
- proteinurie
- hematurie
- HTA

Fig. 5.15. Mecanismul probabil al microangiopatiei trombotice post-partum.

Alterarea parietală explică anemia hemolitică cu fragmentarea hematiilor. Hemoliza este în măsură să producă coagularea intravasculară (M. C. Brain, 1968).

Alterările endoteliale ar putea avea diverse cauze:

— Ipoteza virală a fost propusă pentru forma infantilă, mai puțin pentru forma adultului. Pe baza ipotezei unei etiologii infecțioase, unii au omologat microangiopatia trombotică reacției Sanarelli-Schwartzmann (A. R. Clarkson, R. Meadous, J. R. Lawrence, 1969).

— Posibilitatea unei origini imunologice este sugerată de diminuarea complementului întîlnită în unele cazuri de microangiopatie din post-partum (J. S. Cameron, R. Vick, 1973; N. S. Kaplan, P. D. Thompson, G. M. McNab, 1973). O asemenea alterare poate persista și după nefrectomie bilaterală, sugerînd existența de complexe imune circulante sau o anomalie imunopatologică constituțională. În unele cazuri a fost semnalată prezența de C_3 și de depozite de imunoglobuline în pereții arteriolo-capilari.

3. La apariția microangiopatiei ar contribui și factori favorizanți legați de graviditate:

— Alcaloizi ai secarei cornute folosiți în unele cazuri raportate; ei pot induce vasoconstricție și eventual coagulare intravasculară;

— Estrogenii au fost suspectați, deoarece un sindrom identic a fost descris la femei tratate cu contraceptive orale;

— Perturbări ale proceselor de coagulare la sfîrșitul graviditäții (creșterea tuturor factorilor coagulării, diminuarea puterii fibrinolitice a serului, stimularea formării de tromboplastină).

Coagulopatiile de consum, foarte frecvente în cursul stărilor gravido-puerperale, sînt în legătură cu cea mai mare parte a insuficiențelor renale survenind cu această ocazie (Clarkson, Larcan și Lambert, Timor-Tritsch). Stigmatele acestei coagulopatii trebuie căutate în toxemia gravidică cu convulsii (eclampsie), accidentele neurologice (tromboze vasculare, arteriale și venoase), insuficiențele cardiace primitive sau cardiomiopatiile din post-partum (Meadows, Michou și Larcan), accidentele vasculare cu sediu variat și sindroamele uremo-hemolitice. În acest ultim caz, fenomenul inițial ar fi depozitul fibrinos. Hemoliza ar fi secundară și atingerea renală s-ar dezvolta cînd afectarea arteriolară și glomerulară ar fi completă. Alte determinări ale acestei boli atingînd esențialmente arteriolele și capilarele, dar poate de asemenea endocardul, arterele, venele, ar putea explica unele sindroame adesea necunoscute.

Tablou clinic.

A. Prodroame. Unele sînt de tip: tulburări digestive, greață, vărsături, diaree. Adesea este menționat un sindrom pseudo-gripal. Alte bolnave prezintă edeme, anemie, cefalee.

B. Perioada de stare. Este prezent un sindrom hemolitic-uremic, în care se asociază IRA cu o anemie hemolitică microangiopatică.

a) *Semne nefrologice:* IRA oligurică domină tabloul clinic. Este însoțită de un puternic hipercatabolism. Proteinuria este constantă. Hematuria este inconstantă și rareori macroscopică. HTA este rareori prezentă inițial. Se pot întîlni alterări vasculare ale fundului de ochi, care pot merge pînă la gradul III. La examenul radiologic dimensiunile renale apar normale.

b) *Semnele hematologice* constau în:

— anemie hemolitică constantă și marcată. Prezența sa este sugerată de culoarea icterică a bolnavelor, care au o Hb. de ordinul a 5 g/100 ml. Se mai găsesc reticulocitoză și eritroblastoză. Anemia se asociază cu alterări morfologice eritrocitare caracteristice, dintre care cea mai tipică este schizocitoza. Anemia este independentă de IR;

— trombocitopenie marcată, relevată de o purpură cutanată;

— alterări ale hemostazei: prezența PDF în ser și urină, scăderea fibrinemiei, a factorului V.

c) *Semne extrarenale:* febra este frecventă, fără relație cu un proces infecțios. Adesea apar convulsii. Rareori se constată o insuficiență cardiacă congestivă.

Evoluția este variabilă. Uneori apare o ameliorare tranzitorie sau durabilă, alteori se instalează o IRC și/sau HTA. Persistența IRA duce la exitus.

Diagnostic. Biopsia renală este un element esențial. Microangiopatia trombotică trebuie diferențiată de alte tipuri de IRA din post-partum: nefropatia tubulointerstițială acută secundară șocului, eclampsia gravă, necroza corticală bilaterală.

Importanţa semnelor hematologice contribuie la diagnosticul de microangiopatie trombotică.

Semnele radiologice relevante (urografie şi/sau arteriografie renală) descoperă necroza corticală.

Importanţa situaţiilor patologice imediat preexistente (şoc sau eclampsie) sugerează diagnosticul de nefropatie tubulo-interstiţială acută.

Raporturile dintre microangiopatia trombotică postpartum şi alte forme (fig. 5.16).

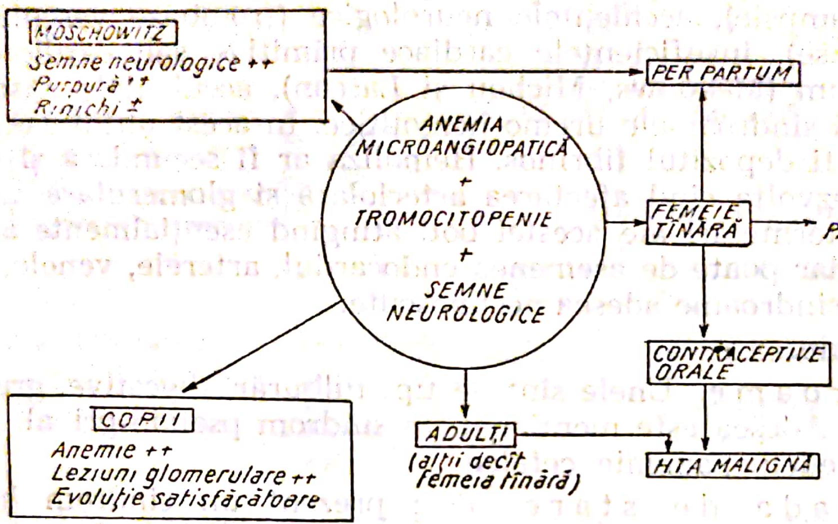

MOSCHOWITZ
Semne neurologice ++
Purpură ++
Rinichi ±
PER PARTUM
ANEMIA MICROANGIOPATICĂ
+
TROMOCITOPENIE
+
SEMNE NEUROLOGICE
FEMEIE TÎNĂRĂ
POST PARTUM
CONTRACEPTIVE ORALE
COPII
Anemie ++
Leziuni glomerulare ++
Evoluţie satisfăcătoare
ADULŢI
(alţii decît femeia tînără)
HTA MALIGNĂ

Fig. 5.16. Raporturile dintre microangiopatia trombotică post-partum şi alte forme.

1. Au fost semnalate forme de microangiopatie trombotică în timpul gravidităţii (F. K. Beller, H. W. Intorp, H. Losse, W. Moenninglhoff, E. H. Schmidt, 1976) şi îndeosebi în timpul tratamentului prelungit cu contraceptive orale (C. B. Brawn, J. S. Robson, D. Thomson, 1973; H. Tobon, 1972; B. J. Zacherle, J. A. Richardson, 1972; P. Zech, G. Rifle, A. Lindner, J. Sassard, N. Blanc-Drunat, J. Traeger, 1975). Această formă este întru totul similară cu cea din post-partum, cu o prevalenţă a semnelor de HTA malignă.

2. Microangiopatia trombotică a adultului pune probleme identice diagnostice şi terapeutice. Acest sindrom a putut fi verificat timp îndelungat şi este integrabil sindromului de HTA malignă „de novo".

3. Sindromul de microangiopatie trombotică al copilului este caracterizat de prevalenţa anemiei, leziunilor glomerulare, raritatea unei HTA grave şi evoluţia spontană favorabilă.

4. Microangiopatia trombotică („boala Moschowitz", purpura trombotică trombocitopenică) este dominată de existenţa unei grave interesări neurologice şi a unei purpure, contrastînd cu relativa benignitate a sindromului renal. Leziunile morfopatologice sînt localizate la nivel cerebral, renal, suprarenal, splenic şi hepatic.

Cazuri de purpură trombotică trombocitopenică au fost semnalate şi în cursul gravidităţii (H. Harrison, 1958; M. J. Mant, M. N. Lauchi, G. Medley, 1972; P. F. Miner, R. L. Natt, M. E. Thomas, 1955; D. R. Riesfield, 1962; W. Solomon, D. S. Turner, C. Block, A. C. Posner, 1963).

Tratament. Ca și în boala Moschowitz și sindromul hemolitic-uremic, tratamentul recomandat actualmente este heparina și antiagregantele plachetare.

În caz de IR progresivă ireversibilă, epurarea extrarenală și transplantul renal sînt singurele soluții pentru a asigura supraviețuirea.

Glomerulonefrita de șunt

A fost descrisă de Ladreyt și colab. 1976, la bolnavii cu hidrocefalie precoce tratată prin derivație ventriculo-arterială. Afectarea renală evoluează ca o nefropatie glomerulară imunologică hipocomplementară, cu proteinurie constantă și moderată, hematurie microscopică fără edeme și fără HTA. Aspectul histopatologic este de glomerulonefrită proliferativă cu leziuni parietale. Imunofluorescența evidențiază depozite glomerulare de C_3.

Nefropatia evoluează într-un context de septicemie cu punct de plecare shuntul practicat. Germenul cel mai frecvent incriminat este stafilococul alb care a fost pus în evidență în glomeruli. De aceea, se subliniază caracterul deosebit de important al acestei GN, în care antigenul este prezent în sînul leziunilor glomerulare.

Tratamentul bolii constă în administrarea de antibiotice și ablația chirurgicală a shuntului ventriculo-arterial sau ventriculo-jugular.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BEESON Mc.DERMOTT, WYNGAARDEN — Cecil Textbook of Medicine, Ed. W. B. Saunders Co., 1979, 1386—1406.
2. BERGER J., YANEVA H., CROSNIER J. — La glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA: une cause fréquement d'insuffisance rénale terminale. *La Nouv. Presse Méd.*, 1980, 4, 219—221.
3. BEYER J., HAYDUK K., RIEGGER G., STEILNER H., LIEBAU G. — Terapia combinată cu anticoagulante și imunosupresive în glomerulonefrite rapid progresive. *Therapie Woche*, 1981, 6, 650—652.
4. DUNNILL M. S. — Pathological Basis of Renal Disease, Ed. W. B. Saunders Co., London, 1976.
5. GEORGESCU L. — Diagnosticul bolilor renale prin puncție-biopsie, Ed. Medicală, 1978, 38—69, 85—175.
6. HIRBEC G., LAGRUE G., FOURNEL M., INTRATOR L. — Glomérulonéphrites mésangiales à dépôts d'IgA: mise en évidence d'une anomalie des IgA sériques. *Méd. et Hyg.*, 1975, 1138, 343—346.
7. ISSELBACHER ADAMS, BRAUNWALD, PETERSDORF WILSON — Harrison's Principles of Internal medicine. Ed. Mc. Graw-Hill, Book. Co., 1980, 1307—1326.
8. KLAUS D. — La terapia conservativa della glomerulonefrite cronica. *Min. Med.*, 1979, 70, 752—756.
9. LAGRUE G., BERNARD D., HIRBEC G., LEVENT M., PLAN C. — Intérêt de l'étude des produits de degradation de fibrine (PDF) dans les glomérulonéphrites, *Méd. et Hyg.*, 1976, 1184, 302—305.
10. LAGRUE G., SOBEL A., BERNARD D., NEBOUT T. — Traitement des glomérulonéphrites par les anti-inflammatoires, *Méd. et Hyg.*, 1976, 1184, 306—308.
11. LAGRUE G., BELGHITI D., BRANELLEC A., INTRATOR L., SOBEL A. — Intérêt du dosage du C_3 dans les néphropathies glomérulaires chroniques primitives, *Méd. et Hyg.*, 1980, 38, 673—675.

12. LAGRUE G., KAMALODINE T., HIRBEC G., GUERRERO J., ZHEPOVA F. — Néphropathies glomérulaires primitives et ingalations de substances toxiques, *Méd. et Hyg.*, 1977, 35, 737—740.
13. LARCAN A., RAUBER G., LAPREVOTE M. C., LAMBERT H., ANDRÉ J. L. — Le syndrome urémo-hémolytique du post-partum, *La Nouv. Presse Méd.*, 1974, 24, 1529—1534.
14. LANGE K., TRESER G. — Acute poststreptococcal glomerulonephritis, *Clinical Nephorology*, 1973, 2, 55—60.
15. NOCHY D., DRUET P. — Les glomérulopathies au cours des maladies hépatiques, *La Neuv. Presse Méd.*, 1979, 19, 1595—1599.
16. PRISCILLA KINCAID-SMITH — The Kidney. A clinico-pathological Study, Ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1975.
17. RENNER E. — Klinik und Therapie des Glomerulonephritis, *Ther. Woche*, 1978, 28; 9004.
18. SASDELLI M. și colab. — Le diclofénac sodique dans le Traitement des glomérulonéphrites croniques idiopathiques, *Clin. Terapeutica*, 1980, 93, 401.
19. STRAUSS M. B., WELT L. G. — Disease of the Kidney, Ed. Little, Brown and C., 1971, vol. 1, 373—502.
20. SUC J. M., CONTE J., MIGNON-CONTE M. — Les possibilités thérapeutiques dans les néphropathies lupiques, *La Nouv. Presse Méd.*, 1975, 2, 85—90.
21. URSEA N. — Glomerulonefritele, Ed. Medicală, București, 1969.
22. URSEA N. — Terapeutica medicală, vol. II (sub red. R. Păun), Ed. Medicală, București, 1982, 489—520.
23. WALLACE D. J., PODELL T. E., WEINER J. M., COX M. B., KLINENBERG J. R., FOROUZESCH S., DUBOIS E. L. — Lupus Nephritis, *The American J. of Med.*, 1982, col. 72, 2, 209—219.
24. WALDHERR R. — Clasificarea anatomo-patologică a glomerulonefritelor. Dialyse Journal „Glomerulonephritis“, 3, iunie 1983.
25. WEHNER H. — Morfologia modificărilor diabetice renale și posibilitatea influențării ei terapeutice, *Ther. Woche*, 1981, 6, 640.
26. ZOSIN C. — Nefrologie clinică, Ed. Medicală, 1979, 89—91, 152—307.

6

SINDROMUL NEFROTIC

Istoric, definiție. Sindromul nefrotic (SN) constituie una din cele mai dificile și derutante probleme din nefrologie, atît sub aspecte diagnostic, cît mai ales terapeutic.

Tabelul 6.1 prezintă un istoric al principalelor date care marchează evoluția conceptului de SN.

Tabelul 6.1

Istoricul conceptului de SN

Autori	Anul	Observația
G. de Salicet De Bologne	Sec. XIV	Relația hidropizie-boală renală
Dekkers of Leiden	1694	Laptele și unele urini coagulează cu acizi
Cotunnius din Napoli (cit. 4)	1770	Relația hidropizie-substanțe coagulabile în urină
S. Wilks (cit. 4)	1853	Multe boli renale preexistente pot da edeme; în multe dintre acestea sfîrșitul este insuficiența renală
F. Müller (17)	1905	Termenul de nefroză opus celui de nefrită
Munk (6)	1913	Termenul de nefroză lipoidică
Fr. Volhard și Fahr G.	1927	Boală primar tubulară: 1) nefroza; 2) pseudonefroza; 3) glomerulonefrita cronică cu componentă nefrotică
G. Fahr și Wilbur (44)		Găsesc proliferări endoteliale glomerulare în nefroză
E. Randerath	1937	Impun pe prim plan modificările glomerulare în SN
E. T. Bell	1950	Idem
P. Gerard, E. Cordier (33)	1950	Idem
E. Crăciun, A. Mureșan	1948	Primele puncții biopsii renale în România
Perez-Ara, Iversen P., Brun C.	1950—1951	Primele serii mari de pbr în SN; începutul nefrologiei moderne
Rhodin J. (4)	1955	Microscopie electronică a peretelui capilar glomerular normal
Farquhar M. G., Vernier R., G. Palade (4)	1957—1961	Idem în SN prin gn și LED

Introducerea în practica nefrologică a puncției biopsie renală (p.b.r.) este în primul rînd legată de SN și de problemele acestuia pe plan conceptual și practic. Ea a permis să se vadă că: 1) nu există opozabilitate morfologică între glomerulonefrite și SN; 2) există treceri de la o formă histologică de SN la alta, atît în formele primare, cît și în cele secundare (4, 41); 3) principalele tipuri de leziune histologică în SN (minime, sclerozante focale, proliferative, membranoase și membrano-proliferative) pot fi idiopatice ori pot avea o cauză decelabilă (6).

Confruntările anatomo-clinice, posibile datorită biopsiei renale, au permis conturarea unor entități cu un profil mai mult sau mai puțin specific, cum ar fi boala leziunilor minime, SN din glomeruloscleroza focală și segmentară etc.

Conduite diferențiate de tratament au fost adoptate pe măsura acumulării de observații longitudinale pe serii mari de bolnavi.

Definiție. Se înțelege prin *sindrom nefrotic* un stadiu evolutiv în cursul anumitor boli renale sau extrarenale, în care o proteinurie severă, mai mare ori egală cu 3,5 g/zi, este capabilă să producă o hipoproteinemie inferioară celei de 6 g%, cu hipoalbuminemie (hiposerinemie) mai mică de 3 g%. Aceasta, împreună cu retenția de apă și sodiu duce la apariția edemelor. Concomitent, apar și anumite perturbări metabolice, din care cea mai importantă este creșterea colesterolului peste 300 mg%. Calculul mai corect al pierderii de proteine se face prin raportare la suprafața corpului, de ex. 3,5 g/24 h×1,73 m^2 s.c., procedeu util mai ales la copii.

Tabloul histologic prezintă o mare varietate de leziuni glomerulare, nota specifică morfo-funcțională constînd dintr-o creștere exagerată a permeabilității membranei bazale (MB) a capilarelor glomerulare pentru proteine (5, 6, 9, 37, 49).

Incidența sindromului nefrotic primitiv într-o populație generală este de 2—7 cazuri/100 000 tineri/an (17) și 9/100 000/an într-o populație adultă (35). Într-o clinică cu profil nefrologic (Heidelberg), incidența internărilor pentru SN este de 2—3‰ (17). În Clinica I Medicală Iași se înregistrează un număr de 12—18 NS (primare+secundare) nou descoperite anual (interval 1975—1981).

Etiologie. Toate procesele care cresc permeabilitatea pentru proteine a capilarului glomerular pot produce un sindrom nefrotic. Din punct de vedere etiologic, SN a fost clasificat în:

I. SN primare sau idiopatice, datorate unei boli glomerulare inițiale, fără cauză cunoscută. Procentul lor este de 70—80% din totalul SN ale adultului.

II. SN secundare unor boli de diverse etiologii: infecțioase, metabolice, sistemice etc.

Clasificarea sindromului nefrotic (5, 6, 40).

I. *SN primare (idiopatice):* 1) leziuni glomerulare minime (LM); 2) hialinoscleroza focală și segmentară; 3) glomerulita membranoasă (epimembranoasă); 4) glomerulita proliferativă; 5) glomerulita membrano-proliferativă.

II. *SN secundare:* 1) boli metabolice: glomerulopatia diabetică, amiloidoza secundară, amiloidoza primară (inclusiv febra mediteraneană familială); 2) boli imunologice sistemice: LED, poliarterita nodoasă, sclerodermia, boala mixtă a țesutului conjunctiv, dermatomiozita, lipodistrofia parțială; 3) boli renale: glomerulonefrita acută difuză poststreptococică, nefropatia gravidică, transplantul renal; 4) infecții, infestări: tbc, lues, malarie, toxoplasmoză, stafilococii (osteomielită, bacteriemii), nefrita de șunt, EBSA, lepra, boala incluziilor citomegalice; 5) neoplazii: cancere viscerale, boala Hodgkin, reticulosarcoame; 6) toxice și medicamente: insecticide, fungicide, heroină, penicilamină, probenecid, săruri de aur, mercur organic și anorganic, bismut, parametadionă, trimetadionă, hidantoină, fenilbutazonă, hidrochinonă, tolbutamidă, captopril (6); 7) boli ale aparatului cardio-vascular: tromboza venei cave și venelor renale, pericardita constrictivă, insuficiența cardiacă globală severă, insuficiența tricuspidiană, boli cardiace congenitale; 8) reacții alergice: alergeni diferiți, vaccino-seroterapie (antitoxine — boala serului —, toxoid tetanic, pertussis, difteric); 9) dermatoze: dermatită herpetiformă, lichen plan, psoriazis; 10) anomalii genetice: sindrom Alport glomerular, sindrom nefrotic congenital (tip finlandez); 11) varia: stenoză de arteră renală, rinichi polichistic, necroză papilară (6), pielonefrită cu reflux vezico-ureteral (Dayan S., citat 11), obezitate, mixedem, jejunoileită, anemie cu celule „în seceră" (6). Recent au fost observate SN pe fondul unei glomerulonefrite sclerozante, focal-segmentare, la bolnavi cu SIDA care nu folosiseră heroină. După o nefrectomie unilaterală a fost observată uneori în rinichiul restant, după cîțiva ani, o scleroză focală care a putut produce un SN.

SN PRIMARE

Patogenie. O importantă categorie de SN primare și secundare au la origine lezarea glomerulului produsă prin depunerea pe membrana bazală (MB) a complexelor imune Ag-Ac. În prezent se vorbește de o boală a complexelor imune, în cadrul căreia se includ o mare parte a glomerulopatiilor cu SN (4, 11).

Complexele imune (CI) pot fi identificate pe MB a glomerulului cu ajutorul metodelor de imunofluorescență optică, precum și în plasmă (complexe imune circulante — CIC).

Unirea Ag cu AC în CI este un proces care are loc și în condiții normale, ca mecanism de apărare antiifecțios (45).

Ag mai mici, cum ar fi proteinele virale ori bacteriene, favorizează formarea de CIC, în timp ce Ag legate de anumite structuri ca MB favorizează formarea de CI *in situ*, locale.

Efectul patogenic depinde de numeroși factori, între care mai importanți sînt: mărimea complexului, legarea de anumiți receptori de CI umorale ori tisulare. Dintre receptorii umorali de CI, cei mai studiați sînt: complementul (C′), factorul reumatoid și conglutininele imune.

În glomerulul normal și patologic (SN) sînt descriși receptori celulari de C'_3. Pentru C_3b ar exista receptori speciali pe suprafața celulelor epiteliale glomerulare, ceea ce înlesnește depunerea de complexe imune la acest nivel, ca și fagocitoza CI depozitate aici (13, 14).

O nebuloasă planează încă asupra etiopatogeniei a nenumărate categorii de SN primare și secundare: la un moment dat al evoluției, în toate aceste tipuri de SN pot fi găsite titruri crescute de CIC, ceea ce nu înseamnă *ipso facto* că mecanismul lor de producere este de natură imună (4, 12, 14). De asemenea, nu există o corelaţie între nivelul CIC şi gradul de evolutivitate ori efectul terapiei asupra SN (1).

Mecanismul de agresiune imună glomerulară prin Ac anti-MB este găsit în SN din glomerulonefrita acută rapid progresivă şi din sindromul Goodpasture (anticorpi cu depunere liniară).

În 1968, Hawkins şi Cochrane şi apoi Mc Phaul şi Dixon, Huttunen N. P. constată eliminarea urinară a unor materiale antigenice similare cu MB glomerulară, notate cu Ag1—Ag3; cantităţi mari de Ag1 se găsesc la bolnavii cu SN sensibile la steroizi, iar Ag3 la SN cu scleroză mezangială difuză, severă (14).

În cadrul unor SN prin CIC, depunerea acestora, care de obicei este granulară, realizează, uneori, un aspect pseudoliniar, datorită aspectului foarte fin granular al depozitelor de C_3 ori de imunoglobuline.

În SN secundare (20% din totalul SN) mecanismul de producere este, în mare parte, legat de patogenia bolii primare. Rămîne inexplicabil de ce în cadrul acestora numai anumiţi bolnavi fac atingere renală nefrotică.

La o categorie de SN, mecanismul patogenic imun nu poate fi dovedit (SN din intoxicaţia cu mercuriale, tromboza venelor renale, stenoza de a. renală, amiloidoza renală, pericardita constrictivă şi insuficienţa cardiacă).

Un factor biologic cu efect patogenic posibil în SN idiopatice ar fi antigenele limfocitare umane (HLA) (6, 13, 14) (tabelul 6.2).

Tabelul 6.2

Prezenţa antigenelor HLA în diferite tipuri de SN

Leziunea histologică	Antigenul
Leziuni minime	HLAB12, HLAB8
Leziuni focal sclerozante (sclero-hialinoză segmentară)	HLAB12
Leziuni membranoase	HLA DRw3
Leziuni membrano-proliferative tip II	HLAB7

Realizarea experimentală sau spontană a SN la animal a înlesnit o mai bună înţelegere a patogeniei SN.

SN experimental. Leziuni similare cu cele din clinica umană a SN au fost realizate prin diferite metode la animal. Astfel, Frenk realizează primul un SN cu aminonucleozidul puromicină, în 1955; iar Kaplan şi colab. (cit. 11) obţin un SN folosind daunomicina. Este posibil ca substanţele respective să interfereze sinteza unei proteine din MB glomerulară.

Fr. J. Dixon şi colab. (10) realizează un SN experimental la iepure prin injecţii zilnice de diferite proteine serice străine. Din 36 iepuri injectaţi, 21 au dezvoltat o proteinurie de 500—1 000 mg/100 ml urină, după o durată a injectării de 2—7 luni. Cantitatea de ser (bovin) iniţial administrat se corelează cu severitate proteinuriei şi a leziunilor glomerulare.

Landwehr D. M. şi colab., în 1977, studiază mecanismul proteinuriei folosind tehnica micropuncţiei glomerulare şi tubulare pe animale cu SN experimental. Autorii confirmă rolul major al filtrului glomerular în proteinuria din SN, absorbția și catabolismul tubular avînd doar un rol minor.

Celulele mezangiale joacă un rol important în transportul glomerular al proteinelor. Prin imunomicroscopie electronică S. Lee și R. Vernier au demonstrat, la șobolan, că proteinele „ingerate" și degradate de celulele mezangiale sînt transportate de acestea în zona aparatului juxta-glomerular (21). S-a emis ipoteza că disfuncția mezangială ar fi inițiatoarea alterărilor morfologice ale MB care stau la originea proteinuriei (21, 26).

Mecanismul proteinuriei în SN uman. Filtrarea proteinelor din plasmă prin capilarul glomerular depinde în esență de: 1) caracteristicile moleculei de proteină; 2) concentrația plasmatică a proteinelor; 3) integritatea structurală și funcțională a capilarului glomerular; 4) presiunile glomerulare și debitele determinante ale ratei de filtrare (6).

Pierderea excesivă de proteine prin urină este cea mai importantă anomalie funcțională din SN. Prin metode fizice ori imunologice s-a confirmat că proteinele urinare sînt identice cu cele din serul uman (Spector, Gitlin, cit. 4).

Privită la nivel molecular, MB este asimilată unui gel polianionic; permeabililtatea sa pentru proteine este dependentă de spațiile dintre macromoleculele de glicoproteine. În SN ar apare o rearanjare a constituenților biochimici ai MB, ceea ce duce la îngroșarea sa, pierderea elasticității și capacității de reținere a proteinelor (Misra R. P., cit. 4).

Filtrul glomerular se mai compune și din endoteliu și epiteliu, acoperit cu un strat electronegativ de sialoproteină. Peretele capilar electronegativ favorizează transportul de policationi. Depunerea de CI apare acolo unde epiteliul și-a pierdut permeabilitatea și este însoțită și urmată de proteinurie (Brenner, Venkatachalam, Renke, cit. 14).

Pe lîngă pierderi de proteine, în SN se mai descrie o pierdere glomerulară de glucoză.

Conceptul de selectivitate a proteinuriei a fost introdus în 1960 de Blainey. Indicele de selectivitate (IS) este raportul dintre *clearance*-ul unei fracțiuni proteice cu greutate moleculară (GM) mare și acela al unei fracțiuni proteice cu GM mică, de ex. $\text{Cl}_{\text{IgG}}/\text{Cl}_{\text{albumină}}$. Într-o proteinurie înalt selectivă IS este mai mic de 0,10 (10%), iar într-una neselectivă acesta depășește 20%. În tabelul 6.3 sînt prezentate GM ale unor proteine plasmatice (40).

Tabelul 6.3

Greutatea moleculară a unor proteine plasmatice

Proteina	Greutatea moleculară (daltoni)
Betalipoproteine	1,3 milioane
Alfa2-globuline	300 000
Alfa1-globuline	200 000
Gamma-globuline	160 000—300 000
Beta-globuline	90 000
Albumină	69 000
Hemoglobină	68 000
Alfa1-mucoproteină	41 000

Unii autori acordă preferință exprimării pierderii glomerulare de proteine prin așa-numitul „indice de permeabilitate“ (IP) care este raportul dintre cl. albumină și cl. creatinină endogenă:

$$\text{IP} = \frac{\text{cl. albumină}}{\text{cl. creatinină}} \times 10^3,$$

în care:

$$\text{Cl. alb.} = \frac{\text{album. mg\% ur.} \times \text{Volum ur.}}{\text{albumină plasm. mg\%}}$$

Nu există corelații stricte între selectivitate și gradul sau tipul leziunii histologice, totuși o proteinurie înalt selectivă coincide cu un SN cu leziuni minime (4). Selectivitatea mai depinde și de conformația moleculară a unei proteine (ex. dextran 40 elipsoid), sarcină ionică, sfera de hidratație, deformabilitate (5, 6). Unele urini cu proteinurie înalt selectivă (SN cu LM) conțin proteine cu GM similară IgG, care s-au identificat a fi albumină-dimeri; ele apar mai ales în urina conservată prin frig și în urina pacienților tratați cu corticosteroizi.

Pentru practica curentă este necesar de cunoscut că într-o proteinurie selectivă, electroforeza urinară indică aproape în exclusivitate (80%) prezența serumalbuminei și mici cantități de fracțiuni globulinice (alfa-2- și betaglobuline) cu GM sub 85 000 (fig. 6.1).

Proteinuria neselectivă prezintă un traseu electroforetic în care sînt prezentate toate fracțiunile proteinice într-o proporție similară celei din ser (fig. 6.2).

Hipoproteinemia este consecința pierderii urinare de proteine; la o pierdere urinară de 10 g/zi rezultă un drenaj urinar echivalent de albumină din aproximativ 200 ml plasmă (38). Aceste pierderi mari nu reușesc să fie compensate prompt și în întregime de către organism. Factorii care influențează înlocuirea compensatorie a proteinelor sînt: 1) ingestia de proteine care trebuie să fie de 1—1,5 g/kilocorp; 2) sinteza albuminelor, a alfa-2 și betaglobulinelor, de către celula hepatică (38).

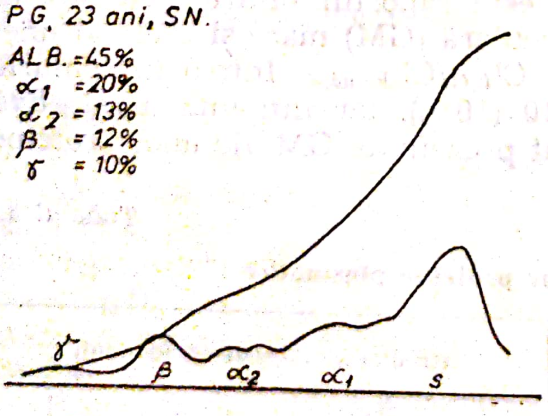


Fig. 6.1. Proteinurie selectivă.

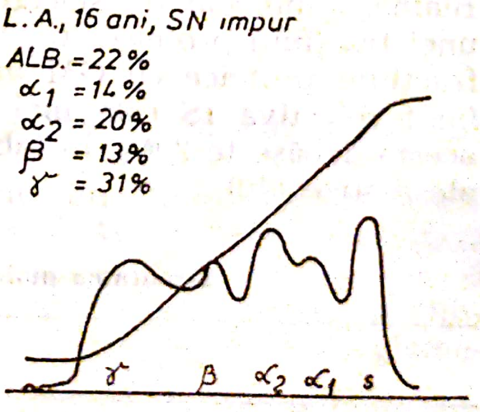


Fig. 6.2. Proteinurie neselectivă.

Concomitent cu proteinele, prin urină se mai pierd: transferină, rezultînd o anemie hipocromă microcitară, refractară la fier; iod legat de proteine, factori ai coagulării, mai ales antitrombina III, ceea ce poate crea o stare de hipercoagulabilitate și predispoziție pentru tromboze. La o hiposerinemie sub 2 g% scăderea antitrombinei III este foarte frecventă (Kaufman R. H. și colab., cit. 13).

Creșterea permeabilității membranei bazale glomerulare duce probabil și la o pierdere de activator al lipoproteinlipazei. Aceasta are ca urmare o creștere în ser a lipidelor (LDL și VLDL) care se unesc cu glicosaminglicanii membranei bazale, ceea ce provoacă o nouă creștere a permeabilității acesteia.

Deficitul seric de IgG datorită pierderii urinare, asociat cu pierderea de complement, creează o predispoziție pentru infecții intercurente, datorită defectului de opsonizare a bacteriilor. Și cinetica unor medicamente în organism este influențată de deficitul de serumalbumine (6).

Patogenia edemului nefrotic (fig. 6.3). Cauza principală a edemului nefrotic este scăderea proteinelor serice, mai ales a albuminelor. Este cunoscut că activitatea osmotică a fracției albuminice este de 4 ori mai mare decît cea a globulinelor, astfel că, în urma pierderii lor urinare, rezultă o fugă a apei în țesuturi și o scădere a reabsorbției dinspre țesuturi către compartimentul circulant, cu creșterea continuă a fluidului interstițial în dauna volumului plasmatic.

Scăderea volumului plasmatic circulant constituie stimulul pentru retenția de sodiu (38) prin intermediul secreției de aldosteron. La adulți, edemele apar la o concentrație a albuminelor de 2,5 g% și la un nivel mai scăzut la copii, care au o elasticitate tisulară mai bună și un flux lim-

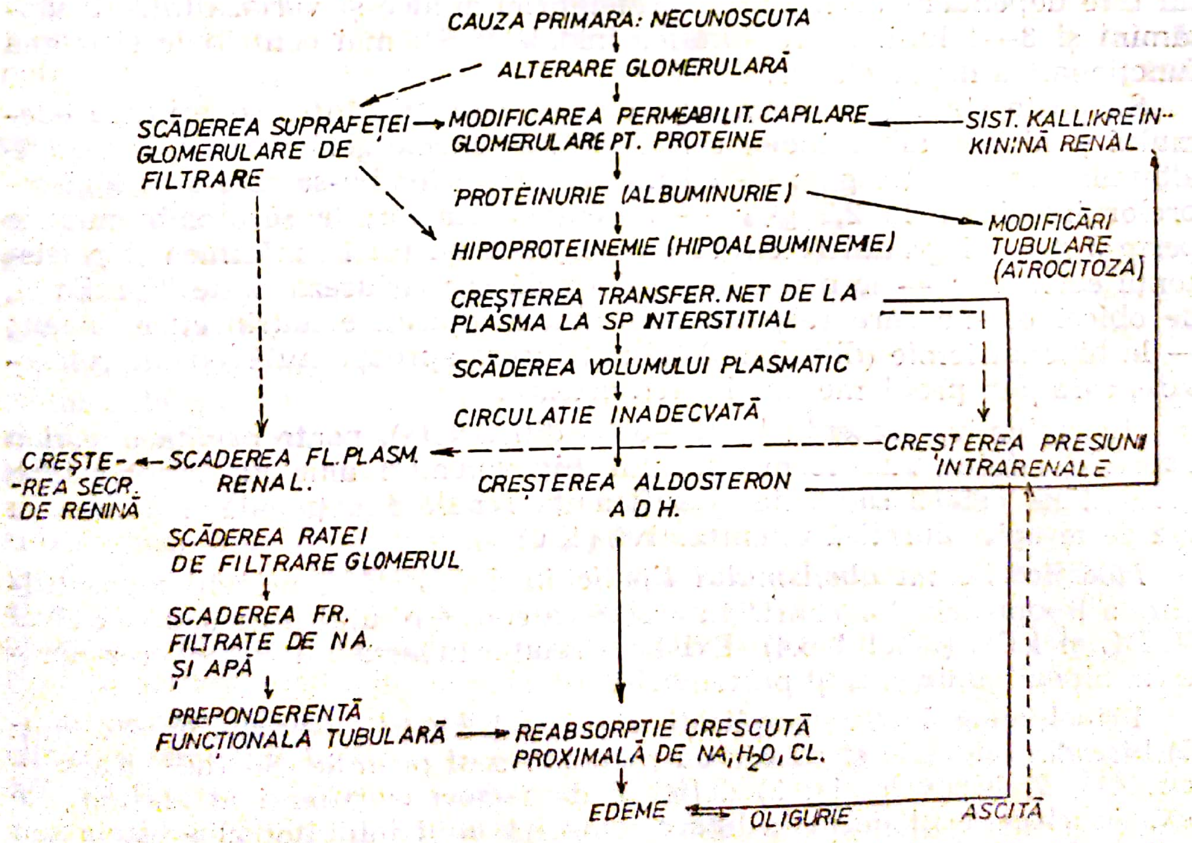

CAUZA PRIMARA: NECUNOSCUTA
ALTERARE GLOMERULARĂ
SCĂDEREA SUPRAFEȚEI GLOMERULARE DE FILTRARE
MODIFICAREA PERMEABILIT. CAPILARE GLOMERULARE PT. PROTEINE
SIST. KALLIKREIN-KININĂ RENAL
PROTEINURIE (ALBUMINURIE)
MODIFICĂRI TUBULARE (ATROCITOZA)
HIPOPROTEINEMIE (HIPOALBUMINEME)
CREȘTEREA TRANSFER. NET DE LA PLASMA LA SP INTERSTITIAL
SCĂDEREA VOLUMULUI PLASMATIC
CIRCULATIE INADECVATĂ
CREȘTEREA PRESIUNI INTRARENALE
CREȘTE-REA SECR. DE RENINĂ
SCADEREA FL. PLASM. RENAL.
CREȘTEREA ALDOSTERON A D H.
SCĂDEREA RATEI DE FILTRARE GLOMERUL
SCADEREA FR. FILTRATE DE NA. ȘI APĂ
PREPONDERENTĂ FUNCȚIONALA TUBULARĂ
REABSORPTIE CRESCUTĂ PROXIMALĂ DE NA, H2O, CL.
EDEME
OLIGURIE
ASCITĂ

Fig. 6.3. Patogenia edemului din sindromul nefrotic (după Eder H. A. — din Sodeman W. A. Jr., modificat).

fatic mai activ decît adultul. Odată cu stimularea secreției de aldosteron (hiperaldosteronism secundar) și efectul acestuia asupra ionului Na^+ la nivelul tubului renal distal, hipovolemia reduce și fluxul plasmatic renal care influențează, în ultimă instanță filtratul glomerular. Stimularea secreției de renină prin scăderea fluxului sanguin renal contribuie și ea la stimularea secreției de aldosteron.

Unele consecințe terapeutice se degajează ușor din această schemă patogenică; edemele nefrotice beneficiază de un tratament prin restricția sării; corectarea hipovolemiei, administrarea de diuretice antialdosteronice ori triamteren.

Din fig. 6.3 reiese și rolul scăderii suprafeței de filtrare glomerulară, al creșterii presiunii intrarenale (reducerea fluxului plasmatic renal). Aldosteronul este secondat, în efectele sale asupra Na, de secreția crescută de ADH, cu efect favorizant al retenției de apă. Mineralocorticoizii circulanți ar mai favoriza și o secreție crescută de kalikreină renală cu efect vasodilatator glomerular, favorizant al proteinuriei (6, 38).

Hipovolemia ar mai avea și un efect de inhibiție a hormonului natriuretic, ceea ce duce la o creștere și mai mare a retenției hidrosaline interstițiale.

Pe un studiu efectuat la 20 pacienți cu SN, la care s-au dozat ClNa, aldosteronul și filtratul glomerular Reubi și Weidmann constată o relație liniară între nivelul de ClNa și f.gr., și o relație neconcordantă între nivelul aldosteronului plasmatic și ClNa.

Intervalul de la începutul pierderilor urinare pînă la apariția edemului este dependent de mărimea proteinuriei zilnice și variază între 3 săptămîni și 3—4 luni. La rapiditatea instalării SN mai contribuie și starea funcțională a hepatocitelor.

Se poate stabili, de asemenea, o bună corelație între severitatea edemului și nivelul albuminelor serice (40): — edeme generalizate, la serumalbuminurie sub 1,5 g%; — edeme moderate lombo-sacrate și ale membrelor inferioare la 2,2 g%; — absența edemelor, la serumalbuminurie peste 3 g%. Și gradul retenției sodate joacă un rol în mărimea și persistența edemelor; — la o natriemie normală și natriureză peste 20 mEq/zi, de obicei edeme care răspund favorabil la diuretice natriuretice uzuale; — la hiponatriemie (diluțională) și natriureză aproape nulă, edeme refractare, care pun probleme dificile terapeutice.

Hipovolemia, prezentă la 10—50% din SN (4), poate căpăta uneori o expresie clinică sub forma șocului hipovolemic: amețeli, hipotensiune ortostatică, colaps sau chiar insuficiență renală funcțională, mai ales în caz de terapie diuretică intempestivă (4, 6).

Modificările metabolismului lipidic în SN. În SN, principala modificare a lipoproteinelor constă în creșterea colesterolului liber sau în cadrul VLDL și LDL (tabelul 6.4). Există o relație inversă între creșterea acestora, hipoalbuminemie și proteinurie.

Principalele ipoteze explicative privind hiperlipidemia din SN sînt: 1) hipoalbuminemia și relația cu metabolismul protidic (Soothill, Kark — cit. 41); 2) hipovolemia; 3) deficitul de factori clarifianți ai plasmei, de ex. deficitul de lipoprotein-lipază, datorită unui inhibitor al acesteia sau pierderii și prin urină; 4) blocarea (metabolică) a interconversiei de la o categorie de lipoproteine la alta (scăderea ratei de conversie a VLDL în

Tabelul 6.4

Principalele anomalii ale lipoproteinelor în SN
(după B. Brenner)

Concentrația serum albuminei g%	Nivelele plasmatice ale lipoproteinelor				
	VLDL	LDL$_1$	HDL$_2$	LDL$_2$	HDL$_3$
2—3,5	n sau ↑	↑	↑	n sau ↓	n
1,0—2,0	↑↑	↑↑	↑	↓	n
<1,0	↑↑↑	↑	↓	↓↓	↓

n=normal

LDL); 5) creșterea sintezei de lipide; 6) scăderea catabolismului lipoproteinelor la nivel renal ori extrarenal (Gitlin, cit. 4); 7) relație perturbată cu metabolismul glucidic, printre altele o scădere gliconeogeneză și glicoliză hepatică.

Ateroscleroza, inclusiv a arterelor coronare, este mai frecventă și mai precoce la nefrotici decît în populația generală (6); în aceste cazuri o dietă fără grăsimi se impune (Berlyne G. M., Mallick N. P. — cit. 4, 6, 41).

Limitele extreme ale colesterolemiei în SN sînt de la 350 mg% la 1 522 mg% (studiu comparativ, Baxter J. H. — cit., 41).

O metodă considerată ca un indicator fidel al riscului aterogenic la nefrotici este determinarea rezervei serice de conjugare a colesterolului (cantitatea de colesterol exogen adăugat, care poate fi solubilizată de un anumit volum de ser al pacientului). Aceasta este găsită foarte scăzută la nefrotici, în comparație cu un grup egal de nenefrotici (Perez — cit. 14).

În formele vechi, severe, de SN se poate constata și un nivel de trigliceride crescut pînă la 3 000 mg%, însoțit și de lactescența serului.

Tabloul clinic al SN este caracterizat prin prezența edemului, de obicei generalizat. Între apariția semnelor clinice manifeste și debutul atingerii glomerulare se scurge întotdeauna un interval de timp variabil (48).

În unele cazuri, semnele de debut pot sugera prezența unei glomerulonefrite acute (angină febrilă, edeme palpebrale matinale) după care, la un interval de timp variabil, se conturează manifestările clinice și biochimice de SN. Alți bolnavi prezintă inițial un episod febril, a cărui cauză rămîne neelucidată sau este etichetat ca infecție respiratorie superioară (49). Apariția unui sindrom edematos fără ca examenul clinic ori anamneza să poată detecta o cauză (de ex. angină, erizipel, boli reumatice, tuberculoză, diabet zaharat, infecții etc.), este o modalitate de debut frecventă mai ales la vîrstnici. Unii bolnavi semnalează un aspect spumos al urinei. Alteori, concomitent cu edemele, febra, o reacție pleurală sau apariția unei dureri și edem mai pronunțat la un membru inferior, sugerînd un proces trombotic, aduc bolnavul la prima consultație.

În cadrul SN secundare, debutul este marcat de prezența, pe prim plan clinic, a semnelor bolii de bază. În raport cu aceasta, semnele clinice de SN pot fi mai mult sau mai puțin evidente.

În tabloul clinic al SN elementul semeiologic principal este edemul. Pentru ca edemul să apară evident clinic este nevoie de o retenție hidrică de 5—6 litri (49). Inițial, el este discret, localizat periorbitar, în regiunea lombo-sacrată și dorsal, unde dimineața se observă urmele lăsate de cutele lenjeriei. De obicei, bolnavii nu pot preciza cu exactitate data instalării. Edemul este moale, alb și lasă un godeu profund la apăsare. La edemele periferice (membrele inferioare) ulterior se mai pot adăuga hidartroze, prezență de lichid în seroase, regiunea scrotală și labiile mari. Concomitent, pacientul remarcă reducerea diurezei, vagi lombalgii; este palid, cu pleoape infiltrate mai ales dimineața. În perioadele de remisiune spontană sau la vîrstnici edemele sînt mai puțin pronunțate. În cazuri mai grave pot apărea ascită, revărsate pleurale și chiar edem cerebral. Bolnavul se plînge de oboseală, cefalee, inapetență, dispnee, neliniște. La unii adolescenți și tineri se poate constata prezența unor benzi transversale paralele, albe, pe unghii. Alteori, acestea confluează într-o bandă lată, ocupînd 2/3 inferioare ale patului unghiei. Se mai observă o colorație roz a semilunei unghiei; aceste semne se corelează cu nivelul hipoalbuminemiei (Schreiner G., în 40). În cazurile cronice, cu hipoproteinemie pronunțată, se constată o reducere a maselor musculare. Prin termenul de sindrom nefrotic impur se înțelege un sindrom nefrotic în al cărui tablou clinic intră HTA, micro- sau macrohematuria și manifestări de insuficiență renală. Hipertensiunea este de obicei un simptom serios care semnalează adesea o glomerulopatie progresivă, de ex. o glomerulonefrită cronică sau o glomeruloscleroză diabetică.

În cursul evoluției SN a fost descrisă apariția, uneori, a așa-zisei „crize nefrotice“ (40, 44), constînd din dureri abdominale, meteorism, prostrație, febră, leucocitoză; explicația cea mai frecventă în trecut era peritonita pneumococică (44); în prezent, ea coincide cu o enterită stafilococică, o tromboză de venă cavă inferioară ori renală.

Bolnavii cu SN au o rezistență scăzută la infecție; adeseori rinofaringitele virale ori bacteriene duc la recidiva SN. Infecția urinară este de asemenea mai frecventă la bolnavii cu SN decît în populația normală.

O manifestare clinică relativ frecventă este tromboza vasculară, mai ales venoasă, în teritoriul cav inferior, venele renale, venele periferice, venele pulmonare. Terapia cortizonică și diureticele accentuează această tendință proprie bolii, motiv pentru care unii autori recomandă o terapie profilactică anticoagulantă asociată terapiei diuretice (19).

Morfopatologie. Forme anatomo-clinice de SN primar. La examenul *macroscopic* rinichiul de SN apare mai mare decît obișnuit și are un aspect tumefiat, evident atît la inspecție, cît și la examenul radiologic prin uiv (40). Culoarea rinichiului este palid gălbuie; pe secțiune, corticala este mai reliefată. De obicei, rinichii sînt de mărime egală, simetrici; cînd SN se complică cu o tromboză de venă renală, simetria dispare (6, 14).

Examen microscopic și corelații anatomo-clinice. Majoritatea cazurilor de SN ale adultului au la origine o glomerulonefrită primară. În cadrul acesteia se disting 5 tipuri fundamentale de leziuni glomerulare (5, 17, 48): 1) leziuni minime; 2) glomerulonefrita membranoasă; 3) hialinoscleroză glomerulară segmentară și focală; 4) glomerulonefrita proliferativă; 5) glomerulonefrită membrano-proliferativă. Tabelul 6.5 prezintă incidența diferitelor tipuri histologice în cadrul glomerulonefritelor (gn) primare.

Pe o serie de 40 cazuri de SN nou depistate și biopsiate în Clinica I Medicală Iași, în intervalul 1975—1978, distribuția SN primare și secun-

Tabelul 6.5

Incidența diferitelor tipuri histologice în cadrul glomerulopatiilor primare*

Autor	Leziune histologică %						
	LM	GN membr.	GN scl. f. segm.	GN proliferat		GNMP	Neclasif.
				D	F		
Black D.A.K. (5) (1979)	21,9	22,5	—	25,1	11,6	18,7	10
Hornbostel H. (17) (1979)	20—25	10	10	—	—	15	30—35
Bernard D. (20)	20—25	10—15	7—10	—	—	15—20	—

*D=difuză. F=focală

dare a fost: — SN primare: leziuni minime 1 caz; gn membranoasă 2 cazuri; gn focală sclerozantă 3 cazuri, gn membrano-proliferativă 19 cazuri; gn membrano-proliferativă cu semilune epiteliale 2 cazuri; total 27 cazuri (67,5%).

— SN secundare: LED 4 cazuri; SN amiloid 4 cazuri; SN prin gn poststreptococică 3 cazuri; SN cu tromboza venei renale 2 cazuri; total SN secundare, 13 cazuri (32,5%).

SN cu leziuni minime (LM) (sinonim SN cu glomeruli optic normali, nefroza lipoidică genuină). În microscopia optică (MO) se văd glomeruli normali, o lărgire cu discretă proliferare insulară mezangială sau, pe alocuri, zone de îngroșare incipientă a MB (48). În unii din acești glomeruli se găsesc celule spumoase. Unii autori atribuie o valoare predictivă acestor celule, în sensul transformării LM în glomeruloscleroză focal-segmentară (19). Imunofluorescența (IF) este rareori pozitivă, cu depozite de C3 asociate cu IgM ori IgG în depozite granulare cu distribuție focal-segmentară. În ser se pun în evidență, la unele cazuri, CI serice (5, 13). Prezența lor nu se modifică în raport cu terapia, nici cu remisiunile ori recidivele (1, 14). S-au mai pus în evidență un factor inhibitor al limfocitelor și un titru ASLO scăzut, teste utile pentru diagnosticul diferențial etiologic (20). În microscopia electronică (ME) se constată, chiar atunci cînd MO este complet normală, lărgirea matricei mezangiale, fuziunea podocitelor și un strat fin lamelar de citoplasmă epitelială, rezultat din fuziunea pedicelelor. Powell (cit. 4) a subliniat legătura între fuziunea pedicelelor și severitatea proteinuriei. SN cu LM reprezintă 76,6% din totalul SN la copil după statistica Studiului internațional al bolilor renale la copil (ISKDC — cit. 13). Băieții sînt afectați mai frecvent (72%). După 50 de ani SN și LM este găsit în 14—32% din cazuri (13, 25). La adult, precum și la copil, proteinuria este foarte importantă, putînd atinge 15—18 g/24 de ore, dar selectivă; natriureza este mică.

Debutul este progresiv fără antecedente patologice. Uneori se pot găsi semne de alergie atopică: coriză, astm bronșic, eczemă, urticarie (5). Acești pacienți de obicei au antigenul HLAB12 (6, 11) ori HLAB8 prezent. La adult, boala coexistă uneori cu un proces neoplazic visceral sau cu un limfom hodgkinian. Evoluează totdeauna fără HTA, hematurie ori insuficiență renală. Răspunsul la terapia cu corticosteroizi este favorabil în 75—90% din cazuri și apare în 4—6 săptămîni (Joa — cit. 5). Recăderile sînt însă frecvente, iar pbr repetată în recăderi arată tot LM (19).

Hialinoscleroza glomerulară segmentară și focală (HSGSF). Spre deosebire de copil, la adult HSGSF se întîlnește la originea unui număr restrîns de SN. Localizarea lezională de predilecție este în glomerulii juxtamedulari. Glomerulii mai superficiali, corticali, mai frecvent recoltați prin puncția biopsie, apar adesea nemodificați la examenul în microscopie optică, care poate deci da informații eronate pentru diagnostic. Examenul imunohistologic pune în evidență în acești glomeruli aparent normali depozite de IgM care precizează diagnosticul. În MO se constată hialinoză ori scleroză dispusă segmentar în glomerul, cu punct de plecare în hilul glomerular și distribuție focală. Se mai constată prezența de celule spumoase, sinechii capsulare și, pe alocuri, glomeruli scoși din funcție (obsolescenți) ori chiar complet hialinizați, în jurul cărora se organizează o reacție limfocitară și fibroză interstițială. IF arată depozite neomogene, în formă de virgulă, formate exclusiv din IgM și C3 (48). ME relevă fuziunea pedicelelor în zonele cu picături de hialin, hipertrofie de endoteliu. În stadiul de scleroză, leziunile focal-segmentare pun importante probleme de diagnostic diferențial histologic.

Sub denumirea de glomeruloscleroză focală malignă (Brown C. B. — cit. 6, 13) se reunesc formele de SN sever cu hiperlipidemie importantă, HTA și proteinurie neselectivă. La acești bolnavi, suferința ischemică coronariană și în alte teritorii vasculare este foarte frecventă, datorită cumulării hiperlipidemiei și HTA. Unii autori cred că la baza acestei forme ar sta anumite leziuni vasculare intrarenale, mai ales la vîrstnici; scleroza parcelară a glomerulului ar fi precedată de obstrucția lumenului, a anselor capilare respective. Se mai descrie și o glomeruloscleroză a adultului cu piurie sterilă, asociată la SN (Bolton W. K. cit. 11).

Prognosticul HSGSF este nefavorabil, circa 50% din bolnavii netratați evoluînd în cîțiva ani către o insuficiență renală ce necesită dializa. Dintre multiplele încercări de tratament, rezultate mai bune au fost obținute cu schema propusă de Michielsen care asociază Ultracorten 10 mg+Endoxan 50 mg+Indometacin 100 mg+Dipiridamol 10 mg/kilocorp; în multe cazuri se obține dacă nu o dispariție a proteinuriei, cel puțin o scădere a ei la cantități care nu mai duc la un sindrom nefrotic.

SN din glomerulonefrita membranoasă (gnM). Sinonime gn epimembranoasă, gn extramembranoasă. Evoluează fără proliferări celulare, în 4 stadii: de la formarea de depozite subepiteliale (I), la apariția de „țepi“ membranari (II), pînă la incorporarea depozitelor prin fuziunea în arcadă și modificări ale versantului extern al MB (III—IV). În st. I al gnM aspectul glomerulului în MO este normal. De-abia în momentul constituirii țepilor membranari aceasta apare patologică în MO. Există unele cazuri la care țepii nu se dezvoltă, în pofida evoluției clinice progresive. În IF apar depozite granulare mari ori fine de IgG și C3 pe versantul extern al MB. În st. III se adaugă depozite de IgM provenind din CI circulante ori produse *in situ*. ME permite diagnosticul cert de gnM in st. I de glomerul optic normal în MO; ea evidențiază depozite mici, plate, osmiofile, subepiteliale. În stadiul III versantul extern al MB este mai dens și capătă un aspect ondulat, așa-numita „a doua lamina densa“ subepitelială (fig. 6.4).

Gnm este forma clasică de nefrită cu complexe imune, cu depuneri de complexe imune pe versantul extern și în interiorul membranei bazale.

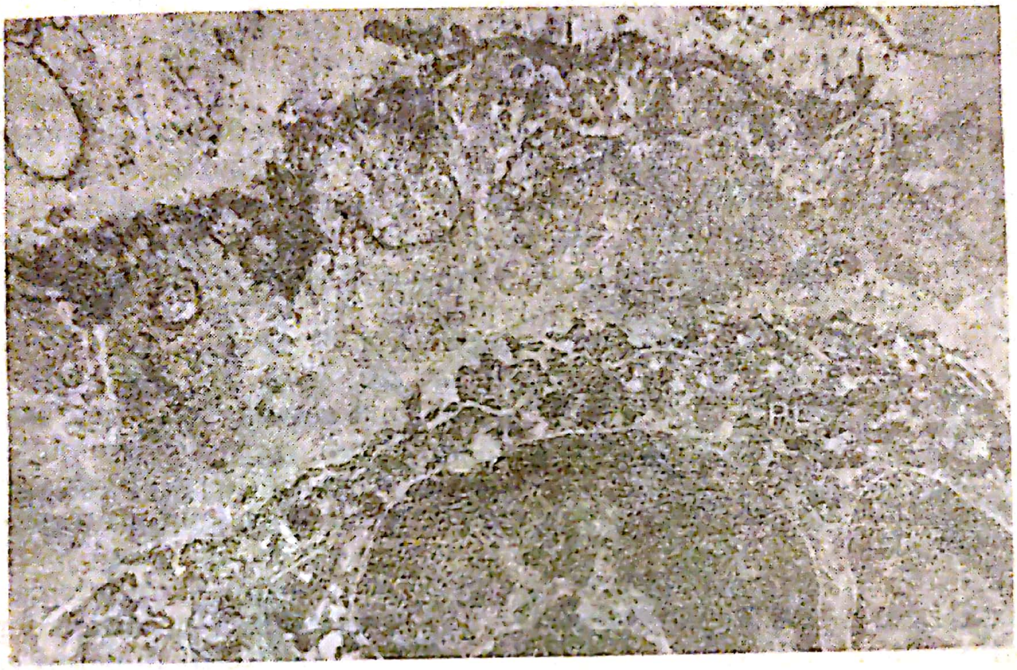


Fig. 6.4. GN epimembranoasă stadiul III: *lamina rara* cu aspect de acoperiș extern densificat și cu un strat subțire, rarefiat, de *lamina densa* (ME×21 360, din Zollinger H.U., Mihatsch M. J., 1978).

Din punct de vedere etiologic SN membranoase sînt idiopatice (80—90%) sau secundare: virotice (AgHbs — 14), bacteriene (stafilococ), parazitare, tumorale (10,8% — 47), boli de sistem, tiroidite medicamentoase (săruri de aur, D-Penicilamină, Lopirin). Clinic, pacienții prezintă edeme, proteinurie neselectivă masivă. De remarcat predilecția pentru tromboze venoase, în special renale, la debut. Pe loturi selecționate aceasta variază ca frecvență de la 1,5% (Pohl, cit. 11) pînă la 22—40% (Llah — cit. 13). Ipoteza că tromboza venei renale este o cauză a SN cu leziuni membranoase se justifică greu atît în clinică, cît și experimental. Recanalizarea trombului venei renale nu duce la ameliorarea ori dispariția leziunilor membranoase. Datele clinice sugestive pentru dezvoltarea unei tromboze de venă renală sînt (Cade R. și colab. — cit. 12, 14): glicozurie și acidoză tubulară proximală, fluctuații ale proteinuriei, hematurie, apariția HTA, scăderi brutale ale *clearance*-ului de creatinină, durere în flanc, edeme asimetrice, asimetria renală evidențiată radiologic, ancoșe ureterale la uiv, datorate circulației colaterale (6), embolism pulmonar, creșterea produșilor de clivare ai fibrinei în sîngele venos renal și urină. În SN amiloide și din LED incidența trombozei venelor renale ar fi frecventă (3, 11), deși unii autori contestă acest fapt (Older — cit. 14). În afară de leziunile de gnM, în tromboza venei renale examenul histologic mai arată marginație de polimorfonucleare, edem și infiltrat interstițial (Llach F.

— cit. 12, 19). Predispoziția la tromboze în SN se corelează cu tulburările unor factori ai coagulării dar și cu severitatea hiposerinemiei.

La copil, în unele cazuri, SN cu gnM poate apare în contextul unui sindrom Fanconi (11, 49). În unele cazuri, se constată prezența antigenelor HLADRw3 (6). Procentul de remisiuni spontane în SN cu gnM este în jur de 25% (5, 14).

Tratamentul în formele secundare, dacă reușește să înlăture cauza, poate duce la remisiunea nefritei și a SN. Formele idiopatice sînt în general refractare la tratament; în cazurile cu proteinurie puțin importantă și cu funcția renală stabilă nu se recurge decît la o medicație simptomatică. Un tratament energic nu va fi instaurat decît în cazurile cu proteinurie masivă ce duce la un SN important și în cele în care apare o alterare a funcției renale. Singura schemă care a dat unele rezultate, uneori și acestea inconstante, propusă de un studiu multicentric american, constă într-un tratament cu Prednisolon 125 mg la fiecare 2 zile, timp de 8 săptămîni, cu scădere progresivă ulterioară a dozei.

SN prin glomerulonefrită proliferativă. Cea mai frecventă este forma proliferativă endotelio-mezangială, iar cea mai severă, forma cu semilune epiteliale. În MO forma endotelio-mezangială lumenele capilare sînt goale, fără sînge. În glomerul se pot identifica cuiburi mici de polimorfonucleare. Cu timpul apar trenee de scleroză glomerulară. IF relevă grămezi de C3 și IgG, iar mai tîrziu apar și depozite mezangiale de IgM, IgA și fibrină. Cînd depozitele sînt formate numai din C3 este posibilă o etiologie stafilococică cu participarea patogenică a anafilatoxinei. ME identifică depozite osmiofile subendoteliale. Uneori, pot fi găsite monocite în lumenul capilar sau în mezangiu.

Forma clinică reprezentativă în această categorie histologică este SN din GN poststreptococică. Etiologia poststreptococică este întîlnită în 50% din SN prin gn proliferativă endotelială. Acesta poate apare în stadiul acut al îmbolnăvirii sau la intervale variabile după stingerea acesteia. Vîrsta medie de apariție este de 13 ani, apare însă și la vîrstnici. Proteinuria este fie selectivă, fie neselectivă, însoțită de hematurie, cilindrurie. Titrul ASLO poate fi crescut. Complementul seric este scăzut în faza acută a bolii. Evoluția poate fi favorabilă mai ales la copil, în special dacă SN s-a instalat în faza acută a gn poststreptococice. La cronicizarea leziunilor și constituirea SN ar contribui apariția și dezvoltarea unei scleroze vasculare.

Boala Berger este o glomerulită proliferativă mezangială segmentară și focală cu depozite de IgA și, alături de acestea, IgG, C3 și IgM, mai puțin accentuate. Incidența SN este de 10%. În cazurile care dezvoltă SN, în glomerul se constată frecvent și depozite de fibrină.

Glomerulonefrita proliferativă cu semilune extracapilare (epiteliale) evoluează cu SN în 50% din cazuri. Deși semilunele au fost socotite inițial de origine epitelială, Atkins R. C. și colab. (cit. 11) demonstrează participarea macrofagelor ori monocitelor la morfogeneza lor. IF arată depuneri liniare anti-MB compuse din IgG, C3, fibrină; depunerile pot fi și fin granulare (pseudoliniare). În ME, epiteliile din structura semilunelor au reticulul endoplasmatic mărit; pe MB capsulară se găsește depozitat un material membranoid. Boala apare mai ales la sexul masculin. SN se poate instala chiar de la debut evoluînd cu febră, hemoptizie, *rash* tegumentar. C3 seric este normal. Prognosticul este sever, mortalitatea foarte mare, evoluția de cîteva săptămîni sau luni.

SN din glomerulonefrita membrano-proliferativă (gnMP). Incidența sa este mult mai mare decît se apreciază în mod curent: 40—50% din gnMP evoluează cu SN. În MO se constată creșteri și proliferări ale mezangiului. Ansele capilare periferice prezintă peretele modificat prin îngroșarea MB datorită unor depozite dense intra-membranare (gnMP tip II) sau interpunere de mezangiu subendotelial (tip I.) Burkholder (cit. 2) mai descrie și tipul III de gnMP cu depozite subepiteliale și evoluție benignă a SN. Tot o varietate de gnMP este și forma pseudolobulară, pasibilă de a produce SN severe. IF arată depozite de tip granular și pseudoliniar, compuse din C3 sau din C3+IgG+IgM, fibrină. ME confirmă și evidențiază mai bine depozitele intramembranare ori subendoteliale, subepiteliale și proliferarea mezangială severă (fig. 6.5).

Etiologia SN cu gnMP nu este bine cunoscută. Ea a fost observată uneori în unele infecții cronice, ca de ex. în cazuri cu proteze artificiale implantate, infectate cu stafilococi. Un progres remarcabil în domeniul patogeniei sale este identificarea unui factor activator al căii alterne de activare a complementului. Acesta, denumit factorul III nefritic (C3NEF) sau C3bBb, este un autoanticorp din clasa IgG orientat împotriva unor neoantigene relevate de o C3-convertază a căii alterne (Williams D. G., Gelfand E. W., Daha M. R. — cit. 13). Complementul seric este scăzut în marea majoritate a cazurilor. Evoluția clinică decurge cu sindrom nefrotic impur, cu proteinurie neselectivă. Din experiența lui Di Belgiojoso B. (cit. 11), pe 112 cazuri, rezultă că 72% din bolnavi au supraviețuit 10 ani și 50% 20 de ani; prognosticul este dictat de prezența HTA, scăderea fgr și/sau prezența semilunelor epiteliale asociate.

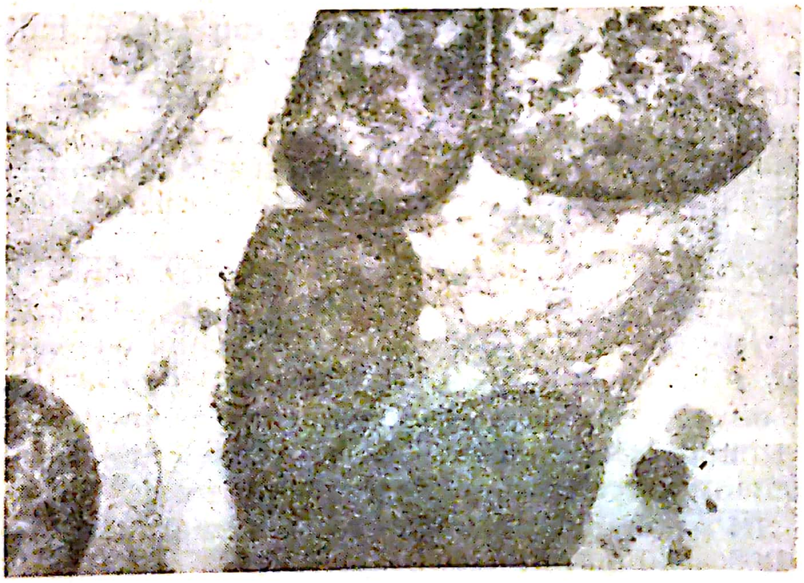


Fig. 6.5. Pacienta A. A., 39 de ani. SN impur primar prin glomerulonefrită membrano-proliferativă; celulă mezangială multinucleată cu heterocromatină dispersată sau aglutinată în boțuri atașate membranei nucleare, nucleol central. Citoplasma cu numeroase vezicule goale, mărginite de membrană (ME × 11 300).

SN SECUNDARE

SN din nefropatia lupică apare cu o frecvență de 24% (23) pînă la 55—60% (41). Cele 14 criterii de diagnostic al LED propuse de Societatea Americană de Reumatism au dus deseori la subdiagnosticarea bolii, în special în stadii precoce, astfel că în prezent sînt propuse noi criterii de laborator într-un număr mult mai restrîns (Moses S. și colab. — cit. 14): 1) evidența unei boli multiviscerale; 2) confirmarea serologică a bolii prin factorii antinucleari; 3) excluderea altor explicații pentru pct. 1 și 2. Concomitent se mai găsește un nivel scăzut al complementului total și a fracțiunilor C4 și C3. Cercetarea CI circulante nu a intrat în practică pentru că nu se corelează cu nivelul Ac antinucleari și anti-ADN, nici cu gradul alterării funcției renale (Huston C. A. — cit. 14). Proteinuria din SN lupic este selectivă ori neselectivă. Sedimentul urinar prezintă un aspect telescopat (Krupp), cuprinzînd: leucocite, hematii, cilindri leucocitari, hematici, fără valoare patognomonică (23). Colesterolul seric este de obicei normal. Din cele 3 tipuri lezionale din nefropatia lupică (vezi cap. „glomerulopatiile secundare“), SN este mai frecvent asociat cu leziunile membranoase și proliferative difuze. Din punct de vedere histologic, valoarea predictivă prognostică ar avea mărimea și difuziunea depozitelor subendoteliale alcătuite din CI și leziunile vasculare și interstițiale (23). Prezența depozitelor subendoteliale compuse din IgE ar indica un prognostic infaust (Tuma S. N. — cit. 13). Cu ajutorul pbr repetitive s-a constatat în unele forme de SN lupic cu proteinurie severă treceri de la glomerulita proliferativă focală la o glomerulonefrită proliferativă difuză lupică. Evoluția inversă se produce mult mai rar (Mahajan S. K. — cit 13). Tot prin această metodă s-a mai putut constata că scleroza glomerulară lupică este precedată de tromboza anselor capilare.

SN din procesele neoplazice (SN paraneoplazic). Din 171 pacienți cu SN asociat cu cancer recent (Eagen J. W. și colab. — cit. 12), 67 aveau un carcinom visceral, 12 un cancer cu celule embrionare, 6 o tumoare solidă benignă și 86 maladia Hodgkin, limfom malign ori leucemie.

Intervalul dintre depistarea cancerului și apariția SN este în medie de 12 luni. Leziunea principală care stă la originea SN paraneoplazic este glomerulonefrita membranoasă.

Opinia că SN paraneoplazic ar apărea în special la persoane vîrstnice (după vîrsta de 50—60 ani) nu este confirmată.

SN amiloid. Amiloidul renal interesează mai ales glomerulii, vasele și insterstițiile renale în mod difuz. Coexistă cu depozite și în alte organe ca: splină, ficat, ganglioni, tiroidă. Amiloidoza renală este mai frecventă la sexul masculin; este secundară în 80% din cazuri. SN amiloid se caracterizează printr-o proteinurie selectivă ori neselectivă, însoțită de microhematurie, HTA se asociază în formele cu scleroză amiloidă. Insuficiența renală se instalează relativ rapid (3—7 ani). Tendința la o incidență crescută a tromboemboliilor, semnalată de unii autori, s-ar explica prin valori mai mari ale trombocitelor, fibrinogenului și scăderii antitrombinei III (3).

La examenul în MO prin colorații specifice (Roșu de Congo, thioflavin T) se identifică mase omogene depozitate în glomerul, arteriole și arterele de calibru mijlociu. În microscopia electronică se văd depozite fibrilare carcteristice de 750—1 000 Å, duble, cu două componente liniare şi o periodicitate transversală de 50 Å (48). Amiloidoza renală beneficiază uneori de remisiuni spontane (Dikman S. H. şi colab. — cit. 12).

SN din glomerulopatia diabetică are o frecvenţă de 5—10% în cadrul glomerulopatiei diabetice. Proteinuria este severă, neselectivă. Ea apare într-un context caracteristic: 1) diabet zaharat insulinodependent cu o durată de obicei de peste 10 ani; 2) scăderea ratei de filtrare glomerulară. O creştere a permeabilităţii pentru proteine cu greutate moleculară mare se asociază cu pierderea capacităţii filtrului glomerular de a distinge moleculele proteice după configuraţie. HTA este frecventă. Sumarul de urină prezintă adesea leucociturie şi bacteriurie. Sidromul dislipidemic este variabil. Insuficienţa renală apare în 2—3 ani. Forma de nefropatie glomerulară proliferativă difuză cu îngroşare MB şi mărirea axului mezangial se însoţeşte cel mai des de SN.

SN din sarcină. Tabelul 6.6 prezintă dinamica proteinuriei în funcţie de sarcină la 57 bolnave cu nefropatie glomerulară (18).

Tabelul 6.6

Dinamica proteinuriei în funcţie de sarcină în nefropatiile glomerulare
(după Katz A. I., 1980)

Înainte de sarcină		În timpul sarcinii		Post-partum		La sfîrşitul urmăririi (62 luni)	
g/zi	Nr. pacienţi	g/zi	Nr. pacienţi	g/zi	Nr. pacienţi	g/zi	Nr. pacienţi
0—1,5 2,9—9,6	33 6	3—14,7	24	2,9—32	15	3—15	8

O proteinurie nenefrotică poate deveni un SN patent în timpul sarcinii (24 din 33, din care 15 păstrează o proteinurie severă şi în perioada post-partum). Eclampsia şi preeclampsia apar la 16,6—58,3% din aceste sindroame nefrotice (18). SN se poate dezvolta ulterior preeclampsiei mai ales la multipare, dar remisiunea apare, în numeroase cazuri, după terminarea sarcinii (6). Dintre toate modificările cunoscute în SN din sarcină, proliferarea endotelială se corelează cel mai bine cu valoarea proteinuriei. SN pur este în general bine tolerat şi uneori poate prezenta o remisiune spontană.

SN al bătrînului. Din datele din literatură rezultă că la vîrstnici, gnM, scleroza focală şi segmentară, leziunile minime şi amiloidoza îşi dispută întîietatea (16, 25). Se infirmă opinia privind frecvenţa crescută a etiologiei canceroase la vîrstnici; pe o serie de 25 de bolnavi cu SN în vîrstă de peste 50 de ani a fost găsit un singur carcinom de colon în grupul pacienţilor cu leziuni minime. În SN cu LM al vîrstnicului se constată un număr mai mare de glomeruli sclerozaţi şi scleroză interstiţială, în comparaţie cu aceleaşi leziuni la tînăr (22). La vîrstnici chiar SN cu LM evoluează rapid spre insuficienţă renală.

Examene paraclinice. Explorarea de laborator constituie fundamentul diagnosticului de SN.

Examenul urinii. Urina este ușor tulbure, opalescentă, cu densitate de obicei normală, pentru a afla densitatea reală se face o corecție, în funcție de proteinurie, scăzînd o unitate densimetrică (0,001) pentru 0,4 g% proteine urinare. O metodă mai precisă de apreciere a concentrației urinii în lipsa osmometriei este refractometria (28). Sedimentul urinar poate fi normal sau poate conține cilindri hialini, grăsoși, hialino-grăsoși, granuloși; hematuria este prezentă în SN impure. Leucocituria însoțită de bacteriurie sugerează o infecție urinară supraadăugată; leucocituria sterilă se întîlnește în SN lupic. Corpii ovali grăsoși sînt epitelii tubulare degenerate grăsos, de culoare gălbuie, și se observă mai bine la microscop într-o lumină mai redusă. Cristalele birefringente de coresterol („crucea de Malta“) necesită pentru vizualizare examinarea la microscopul cu lumină polarizată.

În proba Addis valori sub 5 000 hematii/minut se întîlnesc în SN pure și în jur de 10 000/minut în SN impure (49).

Evaluarea reală a pierderilor de proteine zilnice se face raportîndu-se proteinuria la diureză. Cu ajutorul electroforezei și imunoelectroforezei se cercetează fracțiunile proteice urinare. Proteinuria glomerulară selectivă, obișnuită în SN cu LM, se compune din proteine cu GM mai mică de 85 000 daltoni, serumalbumina peste 80%, alfa$_1$-globuline (mai ales orosomucoid) și beta-globuline (siderofilină). Proteinuria neselectivă se compune din albumine în cantitate mai mică (50—60%), alfa$_2$-globuline (haptoglobină), betasiderofilină, gamma-globuline peste 10—15% (49). Indicele de selectivitate și de permeabilitate se calculează după metoda menționată anterior. O metodă rapidă orientativă pentru aprecierea selectivității proteinuriei este propusă de Otremba U. și colab. (27) prin electroforeza urinii proteinurice în gel cu SO_4-Dod-Na; în paralel este pusă să migreze o cantitate de fosforilază (GM 98 000 daltoni) izolată din mușchi scheletic de iepure. Migrarea proteinelor urinare mai rapidă decît fosforilaza indică neselectivitatea proteinuriei.

Produșii de degradare ai fibrinei în urină (metoda cromatografică) sînt prezenți în numeroase proteinurii neselective, în tromboza venei renale și coincid uneori cu prezența de fibrină în glomerul. Se mai constată eliminări enzimatice urinare crescute, în special o protează, o fosfatază alcalină, LDH și izoenzime LDH de origine renală, corelabile cu prezența recidivelor sau tendința la recidivă (39).

Examenul sîngelui. Proteinele serice sînt constant scăzute sub 6,5 g% în faza de activitate a bolii. Electroforeza indică scăderea serumalbuminelor sub 3 g%, scăderea moderată a beta-globulinelor (beta-siderofilina), concomitent cu creșterea beta-lipoproteinelor. Gamma-globulinele sînt scăzute ori normale. Imunodifuzia Mancini relevă scăderea IgG și IgA și, în stadii avansate, creșterea IgM.

Serul bolnavilor este uneori lactescent. Majoritatea cazurilor prezintă un colesterol peste 30 mg%. Unele SN primare ori secundare (LED amiloid, diabet zaharat) evoluează cu colesterolemie normală. Lipidele pot crește peste 1 000 mg%. Prin tehnica electroforezei pe hîrtie și colorația Sudan se pune în evidență o creștere a beta-lipoproteinelor și o scădere a alfa-lipoproteinelor. Dislipidemia SN este de tip IIa, IIb, IV. În unele forme severe, pe măsura cronicizării, trigliceridele cresc semnificativ.

VSH este totdeauna accelerată, în strînsă legătură cu severitatea proteinuriei în SN primare. Factorii coagulării sînt găsiţi scăzuţi: mai frecvent factorii antitrombinic III, IX, XI, XII şi mai rar factorii VII şi V. Aceste deficite sînt compensate în majoritatea cazurilor, avînd rareori expresie clinică. Factorul VIII şi plasminogenul sînt crescuţi. Agregarea trombocitară este şi ea mărită. Fibrinogenul este crescut, în relaţie directă cu mărimea proteinuriei. Complementul seric hemolitic total şi fracţiunile C4 şi C3 sînt normale ori scăzute; formele de SN evoluînd cu complement scăzut sînt gnMP tip II, SN din gn acută poststreptococică şi din LED. În unele forme de SN primar complementul normal ori crescut coincide cu o evoluţie severă (30). Titrul ASLO şi proteina C reactivă sînt modificate în cazul etiologiei streptococice. Prezenţa Ag şi Ac Hbs nu înseamnă totdeauna o etiologie hepatitic virală a SN. Alte explorări cu obiectiv etiologic sînt: fenomenul LE, anticorpii antinucleari, IF tegumentară şi LED şi boala Berger (29).

Electroliţii serici şi urinari. Sodiul seric este adesea normal, iar în unele cazuri scăzut (hiponatriemie diluţională). Sodiul urinar din 24 de ore este scăzut între 20—40 mEq/zi, iar în cazuri severe, mult sub 20 mEq. Diureticele şi corticosteroizii influenţează nivelele serice şi urinare ale Na^+ şi K^+. Scăderi ale calcemiei şi calciuriei, concomitent cu hiposerinemii marcate sînt citate în SN; alteori se constată chiar scăderi ale densităţii diafizei osoase, datorită pierderii urinare de 25-OH-colecalciferol (Goldstein D. A., cit. 13).

Rezerva alcalină este de obicei normală; în SN al copilului cu tubulopatie există o acisoză tubulară de tip mixt (13).

Explorarea funcţională renală. Funcţia glomerulară rămîne normală pe o lungă perioadă a evoluţiei, mai ales în SN pure. Adesea, se constată o creştere a raportului cl. creatinină/cl. inulină (Rosenbaum — cit. 4); în realitate este vorba de o scădere a filtrării glomerulare concomitent cu conservarea funcţiei de secreţie tubulară a creatininei, ceea ce face ca cl. creatininei endogene să apară normal şi crescut. În practică, cl. creatininei endogene rămîne mijlocul cel mai răspîndit de apreciere a fgr şi repetarea sa sistematică la 3, 6, 12 luni este necesară pentru urmărirea evoluţiei SN. În unele SN impure ori secundare funcţia glomerulară este de la început alterată.

Fluxul plasmatic renal poate fi scăzut; concentraţia maximă Volhard este normală. Mai rar, SN evoluează cu insuficienţă renală acută la debut, în unele cazuri ireversibilă (Raij L. — cit. 11).

Explorarea radiologică renală se efectuează în scopul aprecierii mărimii şi simetriei rinichilor cu ajutorul radiografiei renale simple şi urografiei venoase standard, cu sau fără tomografie. Explorarea se efectuează de rutină în vedere pbr şi ori de cîte ori există suspiciunea unei tromboze de venă renală; în acest caz una din umbrele renale apare mărită şi cu ancoşe ureterale datorate circulaţiei colaterale venoase. În acest caz se recomandă efectuare flebografiei renale.

Puncţia biopsie renală constituie o explorare capitală în SN în scop diagnostic, prognostic şi terapeutic. Fragmentul de corticală obţinut se studiază prin microscopie optică, imunofluorescenţă şi microscopia electronică. Un examen al materialului obţinut bioptic, numai prin microscopie optică nu mai poate fi considerat suficient. Microscopia electronică este în multe cazuri utilă, dar este mai puţin importantă pentru decizia terapeutică. Desigur, în practica curentă există şi cazuri în care se poate renunţa la pbr (28): 1) evidenţa clară a uneia din cauzele SN: mielom multiplu, diabet zaharat, amiloidoză, gn poststreptococică în stadiul acut; 2) cînd aplicarea terapiei nu depinde de pbr, de ex. SN din neoplasme. Prin metode statistice uni- şi multivariante s-a putut stabili pe o serie de 512 copii cu SN primar că este posibilă diferenţierea între SN cu LM şi glomeruloscleroză focală pe de o parte şi gnMP pe de altă parte, fără pbr, în 91,1%. S-au folosit în acest scop criterii ca: prezenţa edemelor şi hematuriei, nivelul hiposerinemiei, al cl. creatinină, C3 (Studiul Internaţional al bolilor renale la copil, SN — ISKDC, 1978, cit. 13).

Diagnosticul pozitiv cuprinde următoarele etape:

— obiectivarea prezenţei SN prin confirmarea unei proteinurii de cel puţin 3,5 g/zi la originea unui sindrom edematos, evidenţierea hipoproteinemiei, hipoalbuminemiei, hipercolesterolemiei şi trigliceridemiei; datorită variaţiilor relativ mari de la zi la zi a proteinuriei, este util ca determinarea ei cantitativă să se facă în cîteva zile la rînd;

— măsurarea TA, sedimentul urinar, caracterizarea proteinuriei (selectivă, neselectivă), evaluarea funcţiei glomerulare, pentru încadrarea mai completă a SN (pur, impur);

— delimitarea între un SN primar ori secundar. La adult, majoritatea SN sînt primare. Investigaţiile etiopatogenice se efectuează „ţintit", în corelaţie cu datele furnizate de anamneză şi de examenul clinic.

Unele examene mai speciale permit precizarea bolii de bază; punerea în evidenţă a amiloidproteinei A şi o biopsie rectală (cu riscuri mai reduse decît puncţia biopsie renală) pentru amiloidoză, căutarea anticorpilor antinucleari şi a celorlalţi ADN dublu spiralat, cînd se suspectează un lupus eritematos diseminat, determinarea complementului seric pentru evidenţierea unei glomerulonefrite posibile, imunoelectroforeza care poate da informaţii asupra existenţei unui sindrom de carenţă imunoglobulinică sau eventual a unei paraproteinemii. Cînd aceasta din urmă intră în discuţie, este uneori necesar şi un examen morfologic al osului. Tromboza venelor renale poate fi diagnosticată prin flebografia venelor renale. În tromboza unilaterală acută a unei vene renale, urografia poate contribui la diagnostic prin evidenţierea unei persistenţe crescute a substanţei de contrast şi a unei măriri a rinichiului respectiv. Uneori poate însă să apară şi o tromboză de venă renală pe fondul unui sindrom nefrotic (de ex. într-o glomerulonefrită membranoasă).

Diagnosticul SN mai implică punerea în evidenţă la timp a complicaţiilor: a) de tip infecţios: infecţii respiratorii, ale căilor urinare, peritonită; b) complicaţii trombo-embolice: renale, pulmonare, periferice; c) complicaţii induse de terapie (corticosteroizi, imunodepresive, citostatice, diuretice).

Diagnosticul diferenţial porneşte de la semnul clinic dominant, *edemul*
1) Diferenţierea de edemul renal din glomerulonefrita acută difuză se face cu ajutorul anamnezei, repetate dozări ale proteinuriei, cercetarea proteinemiei şi colesterolului (normale în gn difuză). 2) În cazul tulburărilor digestive de maldigestie-malabsorbţie se pot produce edeme în legătură cu pierderile proteinice intestinale prin defect metabolic-enzimatic sau transport prin mucoasa intestinală (enteropatie cu pierdere de proteine).

3) Edemul hepatic (ciroze) însoțește de obicei ascita; în unele cazuri de sindrom hepato-renal există o proteinurie severă care îngreuiază mult diagnosticul. 4) Edemele cașectice și carențiale apar la pacienții cu boli neoplazice consumptive, la psihopați; situația trebuie diferențiată de SN cu malnutriție (5). 5) Edemele cardiace apar în contextul unei suferințe cardiace în stadiul de insuficiență cardiacă congestivă; la unele din aceste cazuri evoluția se poate complica în stadii avansate cu un SN (4).

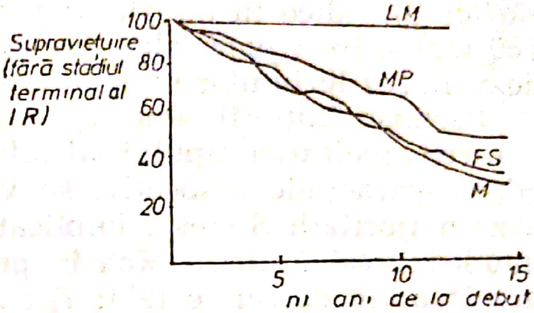


Fig. 6.6. Supraviețuirea în SN primar, în funcție de leziunea histologică (după Cameron J. S., 1979):
LM=leziuni minime; *MP*=membrano-proliferative. *FS*=focal-scelrozante. *M*=membranoase. *IR*=insuficiență renală.

Evoluție și prognostic. Istoria naturală a SN (5) arată atît la adult, cît mai ales la copil, o importantă prelungire a duratei de viață datorită introducerii antibioticelor (mai ales penicilina), a diureticelor eficiente și netoxice, a antihipertensivelor și, în sfîrșit, a corticosteroizilor și imunosupresivelor în tratamentul SN. Fig. 6.6, reprodusă după Cameron J. S. (cit. 5), arată o supraviețuire de 100% circa 10—12 ani în cazul SN primar cu LM; la 13—15 ani de la debut mai supraviețuiesc 30—50% din SN cu leziuni membranoase, focal-sclerozante și membranoproliferative. Se consideră în prezent ca fiind de rău augur, în orice tip histologic, proliferarea epitelială; opinii mai recente consideră că și proliferarea mezangială însoțită de depozite de IgM în mezangiu și creșterea IgM în ser constituie elemente de prognostic sever (43). Există uneori un decalaj sau chiar o disociație între evoluția histologică și cea clinică (20). Trebuie subliniată și existența unui procent de cazuri de remisiune spontană în anumite grupe histologice (gnM, SN poststreptococice și gnMP) pe lungi perioade, întretăiate de recidive, ceea ce face prognosticul imprevizibil (9). În SN secundare evoluția este dictată în primul rînd de boala de bază (LED, poliarterită, carcinom) și de răspunsul ei la tratamentul adecvat. În general, prognosticul pare mai favorabil pentru nefroza lipoidică și pentru SN ce au la bază boli renale în care antigenii pot fi eliminați. El este însă nefavorabil în cazurile de SN asociat cu insuficiență renală în care tulburările metabolice generate de ambele sindroame agravează adesea rapid starea bolnavului, făcînd necesară hemodializa. Chiar în faza de insuficiență renală avansată, aportul de proteine la acesti bolnavi nu trebuie redus deloc sau numai puțin, chiar dacă prin aceasta apar sau se mențin crescute valorile ureei. Deficitul proteic consecutiv pierderilor urinare provoacă la bolnavul cu insuficiență renală cronică complicații ce pot afecta grav prognosticul chiar în faza ulterioară tratamentului prin hemodializă.

TRATAMENTUL SN

Un tratament etiologic al SN nu este decît rareori posibil. Astfel, suprimarea unor medicamente duce de regulă la remisiunea unei glomerulonefrite medicamentoase (de ex. o glomerulonefrită membranoasă după săruri de aur, D Penicillamin sau Captopril, după cum recanalizarea unei tromboze de venă renală cu ajutorul Streptokinazei sau Urokinazei poate duce la dispariția proteinuriei. De asemenea, controlul corect al tulburărilor glucidice în diabet (concentrația glucozei în sîngele capilar=70—160 mg%, HbA_1 normală, absența glicozuriei) împiedică, respectiv oprește dezvoltarea leziunilor vasculare generatoare de SN.

Premisa inițierii unui tratament rațional în SN este efectuarea pbr pentru precizarea tipului histologic; în raport cu aceasta, în contextul clinico-paraclinic respectiv, se va stabili planul terapeutic. Deoarece la baza majorității SN este implicat un mecanism patogenic imun, o terapie imunosupresivă apare pînă în prezent logică. Tratamentul SN urmărește următoarele obiective (20): 1) suprimarea (evicția) antigenului; 2) suprimarea formării de anticorpi; 3) împiedicarea formării sau înlăturarea CI circulante solubile; 4) influențarea mecanismelor secundare cuplării Ag-Ac: complementul, chimiotaxia leucocitară, chininele, prostaglandinele, factorii coagulării, trombocitele și factorii plachetari, enzimele lizozomale.

Mijloacele de tratament folosite în mod curent în SN sînt: 1) corticoterapie (CS); 2) imunosupresivele citostatice (IC); 3) anticoagulantele și antiagregantele plachetare; 4) antiinflamatoarele necortizonice; 5) plasmafereza (nu în mod curent).

Corticoterapia. CS utilizați în tratamentul SN sînt: prednisonul 5 mg/cpr, prednisolonul 5 mg/cpr, dexametazonul (Superprednol) 0,5 mg/cpr.

Mecanismul de acțiune al CS în SN constă în (46):

— acțiune imunosupresivă: inhibarea formării de anticorpi și a reacției antigen-anticorp; accelerarea catabolismului imunoglobulinelor;

— acțiune antiinflamatorie: reducerea permeabilității capilare, inhibarea migrării polimorfonuclearelor, a fagocitozei, a eliberării enzimelor citotoxice din lizozomi, precum și a răspunsului iritativ al mezangiului; diminuarea proliferării fibroblastice și a formării colagenului, creșterea activității fibrinolitice;

— efecte hematopoietice: inhibarea țesutului limfoid, stimularea formării de granulocite. În tabelul 6.7 sînt prezentate echivalentele-doză pentru diferiții CS folosiți în tratamentul SN (46).

Schema de tratament se formulează pentru 2 etape consecutive: 1) perioada de atac; 2) perioada de întreținere (31, 46, 49). La adult, în perioada de atac, se administrează Prednison în doze de 1 mg/kilocorp/24 de ore, 4 săptămîni. Dacă nu se obține remisiunea completă în acest interval, se crește doza la 1,5—2 mg/kilocorp/24 de ore. Dacă în următoarele 2—3 săptămîni nu se obține nici un rezultat, tratamentul se abandonează, cazul fiind socotit corticorezistent. În caz de obținere a unei remisiuni complete (RC=dispariția completă a proteinuriei, normalizarea proteinelor serice și lipidelor), tratamentul se mai continuă încă 2—3 săptămîni. Dacă

Tabelul 6.7

Echivalentele-doză pentru corticosteroizi

Denumire comună internațională	Denumire comercială	Doza pe cpr/fiolă	Doza antiinflamator	Doza cushingoidă (doza echivalentă)
Prednison	Hostacortin Ultracorten Decortin Cortancyl	5 mg (c)	7	10
Prednisolon	Supercortizol Hostacortin H Ultracorten H Hidrocortancyl Decortin H	5 mg (c)	7	10
Dexametazon	Superprednol Decadron Milicorten	5 mg (c)	1	2
6-Metilprednisolon	Urbason Solumedrol	40 mg (f)	5	8

s-a obținut o remisiune incompletă (RI=reducerea proteinuriei cu peste 50%, creșterea serumproteinelor și serumalbuminelor) se va aplica în continuare o doză de 15 mg/zi în cură alternată (30 mg la 2 zile) timp de 4—5 luni. Reapariția proteinuriei (recidiva) sub tratament alternat obligă la reluarea dozei de atac; aceasta se poate repeta, dacă este eficace, de mai multe ori. În caz de corticorezistență ori corticodependență, CS se abandonează, indicîndu-se imunosupresivele.

Indicațiile corticoterapiei sînt: SN cu LM, SN cu gnM st. I, glomerulita focală proliferativă mezangială, SN din LED, SN din purpura Henoch-Schönlein.

Contraindicațiile corticoterapiei: SN cu insuficiență renală cronică, asocierea cu leziuni tuberculoase, tulburări psihice preexistente, ulcerul duodenal dovedit radiologic, SN amiloid și din nefropatia diabetică, SN cu tromboză de venă renală.

Rezultate (tabelul 6.8). În aproximativ 80—93% din cazurile de SN cu LM proteinuria dispare în 4—6 săptămîni. Numai 20—40% din cazurile remise au o remisiune durabilă, fără recidive. La circa 70% din pacienții adulți cu LM se constată recidiva. În SN cu leziuni membranoase unii autori folosesc cu rezultate satisfăcătoare o schemă cu Prednison în doză unică de 100—200 mg/24 de ore, administrată în întregime după micul dejun, timp de 6—12 luni. În st. I al leziunilor membranoase Prednisonul se administrează în doze mici-medii în cură alternată, timp de 2—3 ani (Bolton — cit. 12; Glassock — cit. 20), cu rezultate favorabile. Alți autori obțin cu aceste metode o întîrziere a alterării fgr, fără efect notabil asupra proteinuriei (7, 8). În total, din toate formele histo-

Tabelul 6.8

Rezultatele tratamentului medicamentos în SN primar*

Leziunea	Autorul	Nr. bolnavi	Durata urmăririi (ani)	Tratament	Rezultate
Minime	Hopper	31	11	CS±IC	RF: 75%
Minime	Cameron JS	19	19	CS±IC	RF: 29%
Minime	Blainey JD	34	19	CS±IC	RF: 93,8%
Minime+ membran.	Coggins CH	184	2	CS/Pl	RF: CS>Pl
Proliferative mezangiale	Glassock				Prot.: NS fgr: CS>Pl
Dep. IgM					
— fără					recidivă 5%
— cu					recidivă 25%
Focal segmentare sclerozante (FSS)	Cameron JS		5	CS±IC	RF: 45%
FSS	CSAINS		2	CS/Pl	nici o diferență
Membr. idiop.	Kerr, DNS			R.S.	18—25%
Membr. idiop.	Cattran DC	T: 28/ NT: 44	1,8	CS alt/NT	Prot.: nici o dif. fgr:CS>NT
Membr. idiop.	Ehrenreich T	T: 59/ NT: 44	6,5	CS±IC/NT	RF: T 69%/ NT 27%
Membr. idiop.	CSAINS		2	CS doze mari/rl	RF:CS Pl
GNMP	Brenner MB			CS/NT	Nici o diferență, 74% stabil. CS=NT
GNMP	Brenner MB			CS+Leukeran	fără rezultate
GN; M, FS, Prolif. MP	Blainey	132	19	CS+IC	RF: 46%
SN idiopat. pur (în totalitate)	Miller RB	68	5,5	CS	RC: 33,8%, RI: 44,1%
SN idiop. corticodependent	Pennisi	53	3,3	CS+ciclofos. cură scurtă cură lungă	RC: 21% RC: 63%

* CS=corticosteroizi; IC=imunosupresive citostatice;
Pl=placebo; RF=rezultate favorabile; T=tratați;
NT=netratați; RC=remisiune completă; RI=remisiune incompletă;
CSAINS=Studiul Colaborativ al SN idiopatic al adultului.
R.S.=remisiune spontană; NS=nesemnificativ.

logice de SN primar al adultului, RC apare după CS în 33,8% (24). Înainte de a opta pentru părăsirea definitivă a CS, unii autori recomandă folosirea unei doze șoc *(pulse dose)* de metilprednison în perfuzie, în doza de 1 000 mg/m² suprafață corporală, în 2 reprize (20).

Terapia imunosupresivă citostatică (IC) a fost utilizată în tratamentul SN încă din 1950, odată cu introducerea CS. Se folosesc în principal 2 feluri de substanțe: 1) antimitotice alchilante: ciclofosfamida, chlorambucilul; 2) citostatice antimetabolice (analogi purinici): azathioprina. Agenții alchilanți acționează împiedicînd replicarea ADN nuclear prin schimb de grupări alkil-labile pentru un atom de H^+ al diferiților radicali din moleculele de ADN. Citostaticele antimetabolice au o acțiune competitivă cu unii metaboliți normali esențiali biosintezei acizilor nucleici. Prima fază de inițiere a reactivității imune (recunoașterea AG de către macrofage și reacția limfocitelor B și T) este controlată de CS, mai puțin de IC. În faza a doua a răspunsului primar (a proliferării limfocitare masive), reacția imună este frînată de agenții alchilanți (50).

Indicațiile tratamentului cu IC: 1) cazurile grave cu evoluție progresivă, în care CS au eșuat sau nu pot fi aplicați; 2) SN cu LM la care CS au indus corticorezistență ori dependență sau la care recidivele sînt prea frecvente; 3) SN cu leziuni membranoase (st. II—IV), sclerohialinoza segmentară, leziuni proliferative: 4) SN lupic, din purpura reumatoidă, SN amiloid.

Ciclofosfamida (Endoxan, Clafen) se administrează în doza de 1—3 mg/kilocorp/24 de ore, nu mai mult de 6 luni (46). Chlorambucilul (Leukeran, Chloraminophène) se utilizează în doza de 0,2 mg/kilocorp/24 de ore; fiind mai bine tolerat este folosit uneori 8—11 luni. Alți autori consideră că dozele de 2—3 mg/kilocorp de ciclofosfamidă și 0,1—0,2 mg/kilocorp pentru Leukeran sînt suficiente (6, 31, 46). Azathioprina (Imuran, Imurek) se administrează în doză de 2—3 mg/kilocorp/24 de ore. În 1977, s-a recomandat scoaterea sa din uz în formele de SN cu leziuni membranoase datorită ineficienței (12, 20). Efectele secundare ale IC pot fi grave (28, 31, 46): 1) aplazie medulară, agranulocitoză, leucemie acută, limfoame; 2) scăderea rezistenței la infecții; 3) cistită hematurică la ciclofosfamidă, insuficiență gonadică, azoospermie; 4) cancere viscerale.

Examenul hematologic trebuie efectuat în cursul aplicării acestor tratamente de 1—2 ori pe săptămînă.

Rezultate. Deși unii autori consideră că IC (ciclofosfamida) ar avea capacitatea de a face ca unele cazuri corticorezistente să răspundă favorabil ulterior aplicării acesteia (42), un studiu prospectiv (la copil) arată că nu există nici un avantaj față de Prednison (6). Pe o serie de 91 adulți și 12 copii cu gnM, din care 59 au fost tratați cu Prednison în asocierea sau nu cu agenți citotoxici, iar 44 nu au primit nici o medicație, Ehrenreich T. și colab. obțin 17 RC și 24 RI, comparativ cu numai 1 RC și 11 RI în grupul celor netratați. Moartea prin uremie după 6,5 ani a survenit la 4 bolnavi în grupul tratat și la 17 în grupul fără tratament (13). Blainey (cit. 5) a urmărit timp de 19 ani 166 de bolnavi cu SN primar după tratament cu CS cu sau fără imunosupresive; concluziile sînt: numărul maxim de remisiuni (32 din 34 cazuri) se obține la LM. În celelalte forme histologice rezultate favorabile s-au obținut în 46% din cazuri, cu predominanța remisiunilor incomplete. Unii autori (28) consideră oportună expectativa fără terapie, timp de 6—12 luni, cu controlul lunar al proteinuriei și fgr, dacă cl. creatinină este mai mare de 70 ml/minut și proteinuria inferioară cifrei de 8 g/zi. În caz de tendință la stabilitate sau ameliorare spontană, pacientul rămîne în continuare fără tratament. Dacă dimpotrivă se constată creșterea proteinuriei și alterarea fgr, se trece la o schemă de tratament cu Prednison și imunosupresive în doze medii, sub formă de cură alternată, timp de 14—15 luni. O funcție renală stabilă de lungă durată, în pofida unei proteinurii relativ importante, este consemnată în unele forme de SN cu leziuni proliferative și membrano-proliferative (5).

Anticoagulantele și antiagregantele plachetare au fost introduse în tratamentul glomerulopatiilor de Smith P. K. (cit. 49). Se folosește heparina i.v. sau heparina retard (heparinat de calciu). Heparina acționează cuplîndu-se cu antitrombina III (cofactor heparinic), crescînd astfel capacitatea antitrombinei de a neutraliza anumiți factori ai coagulării (15). Monitorizarea prin timpul de coagulare în eprubetă sau timpul de trombină este obligatorie. Administrarea se face numai în spital sub formă de injecție i.v. de 50—100 mg la 6 ore prin ac operculat, care rămîne pe loc. Este necesar să se realizeze o hipocoagulabilitate optimă, adică un TC de 2—3 ori mai prelungit decît cel inițial. Heparina retard se administrează pe cale s.c. pe fața laterală a coapsei sau peretele abdominal inferior, în aceleași doze, în 2 prize.

Dintre antiagregantele plachetare: dipiridamolul (Persantin) și sulfinpirazona (Anturan), cel mai frecvent utilizat este primul. Efectul antiagregant al acestuia se obține numai cu doze de 300—500 mg/24 de ore, pe cale orală.

În SN cu leziuni membrano-proliferative sau pe baza unei glomerulonefrite focal sclerozante a fost folosită o asociație medicamentoasă (cocktail terapeutic Leuven) din 10 mg Prednison+50 mg ciclofosfamidă+100 mg indometacin+300—450 mg dipiridamol pe zi fără efecte notabile asupra proteinuriei (34). A mai fost propusă și o schemă de CS asociați cu hormoni tiroidieni (36).

Medicația antiinflamatorie nesteroidică. Cele mai folosite medicamente antiinflamatorii sînt: indometacinul (Amuno, Indocid), acidul niflumic (Actol, Nifluril), azapropazonul (Prolixan), Indometacinul este folosit pentru tratamentul proteinuriei din SN cu leziuni proliferative și membrano-proliferative. Se utilizează în doza de 2 mg/kilocorp/24 de ore, care se instituie progresiv. Michielsen propune o asociere de indometacin+ciclofosfamidă (50 mg/zi) cu rezultate favorabile (cit. 11). Este contraindicată în scleroza glomerulară cu fgr sub 50 ml/minut și în prezența unui ulcer gastro-duodenal.

Hiperlipoproteinemia din SN, care constituie un factor de risc vascular atît în sensul favorizării aterosclerozei, cît și a lezării secundare și a structurilor glomerulului renal, este puțin accesibilă unei terapii adecvate. Administrarea de Clofibrat sau Bezafibrat în SN, mai ales cînd există și o insuficiență renală poate provoca o miopatie, uneori cu un sindrom miorenal.

Concluzii la rezultatele tratamentului medicamentos patogenic la adult: 1) eficiența terapeutică maximă se obține numai în caz de SN cu LM; 2) există o creștere a supraviețuirii peste 10—15 ani la bolnavii tratați în comparație cu cei netratați; 3) în leziunile membrano-proliferative, deși proteinuria nu este influențată, efectul de întîrziere a alterării funcției renale ajută la creșterea longevității (5).

Tratamentul medicamentos al unor SN secundare. *SN lupic* beneficiază de remisiuni complete în urma corticoterapiei în doze mari de 1—4 mg/kilocorp/zi, sau doza șoc de metilprednisolon (32). Ulterior doza de atac este redusă progresiv, ajungîndu-se la un tratament *permanent* cu doză de 10—15 mg/48 de ore. Ciclofosfamida și Leukeranul se dau în combinație cu Prednisonul în caz de eșec sau contraindicație a corticoterapiei în doze mari și în SN cu insuficiență renală.

Cu valoarea de tratament simptomatic se folosesc și antimalaricele de sinteză și indometacinul.

Pe un studiu comparativ a două grupe de bolnavi tratați cu CS+ciclofosfamidă și respectiv Prednison singur, Donadio V. J. obține rezultate egale în ce privește numărul de supraviețuiri după 4 ani de evoluție; numărul de recidive a fost însă mai redus în grupul cu terapie asociată. Pe alte două serii de pacienți tratați cu imunosupresive (azatioprină, Prednison) supraviețuirea la 5 ani a fost de 82%, iar la 10 ani de 74% (Barnett E. V. — cit. 14).

SN amiloid secundar beneficiază de un tratament profilatic prin eradicarea bolii generatoare (bronșiectazie, osteomielită, tuberculoză pulmonară). Unele cazuri de amiloidoză primară beneficiază de melfalan în stadiul precoce singur sau asociat cu Prednisolon. Mismahl (cit. 49) recomandă o schemă cu clorochin în doza de 60 mg/zi, singură ori în asociere cu ciclofosfamidă. Rijswijk și colab. (cit. 14), comunică două rezultate favorabile prin tratament cu dimetilsulfoxide. Se comunică și cazuri (rare) de remisiune spontană.

SN din sarcină și indicație de întrerupere a sarcinii. În caz de SN cu LM sarcina poate fi păstrată, fiind necesară însă o supraveghere bilunară. Se dă atenție oricărui semn care sugerează o tromboză viscerală. Aportul de sare este mult redus. Repausul la pat este indicat ori de cîte ori se constată o tendință la creștere a proteinuriei sau o creștere a HTA. La gravidele cu SN care anterior sarcinii au prezentat episoade trombotice, în SN cu leziuni proliferative și HTA, mai ales în SN prin gn proliferativă cu semilune epiteliale indicația de întrerupere este absolută. Riscul fetal și matern este major, mai ales dacă semnele de agravare apar înainte de luna a 7-a.

Tratamentul igieno-dietetic și simptomatic. Regimul alimentar trebuie să conțină 1,5 g proteine animale/kilocorp/24 de ore (6). Proteinele alimentare se restrîng la 0,7 g/kilocorp/24 de ore cînd ureea serică este de 60—70 mg%. Regimul alimentar trebuie să fie hipercaloric, mai ales pe seama hidrocarbonatelor. Grăsimile animale se restrîng. Legumele și fructele nu vor lipsi din alimentație. Restricția sodată este necesară în perioada edemelor. Se folosesc 2 trepte de regim hiposodat (46): 1) o restricție severă cu 44 mEq Na/zi=2,5 g ClNa; 2) o restricție intermediară cu 50—70 mEq Na=3—4,5 g ClNa/zi. Consumul zilnic de lichide este 1 000—1 500 ml. Apele minerale vor fi excluse. După dispariția edemelor, dacă bolnavul se menține la o greutate corporală stabilă, sarea se reintroduce în alimentație. Pentru urmărirea evoluției clinice și a rezultatelor tratamentului cîntărirea zilnică a bolnavului este indispensabilă.

Medicația diuretică se utilizează în perioada edematoasă pînă la instalarea efectului medicației patogenice, precum și în caz de contraindicație ori eșec al acesteia. Ea permite, în plus, bolnavului să nu recurgă la o alimentație drastic hiposodată. Medicația diuretică nu va fi folosită în general decît numai la bolnavii cu edeme importante, deoarece creșterea diurezei are adesea ca urmare și o creștere a proteinuriei. Diureticele folosite sînt: salureticele, furosemid (Lasix, Furantril) și acidul etacrinic

(Edecrin, Hidromedin), în doze moderate de 40—80 mg, respectiv 50—100 mg/zi sau la 2 zile. Se utilizează și doze mari de furosemid în caz de edeme masive. Se mai folosește spironolactona (Aldactone), simplă, în doză de 200—300 mg/zi, sau în asociere cu diuretice tiazidice (Saltucin, Aldactazide). Tot din grupa economizatorilor de potasiu se mai recomandă triamterenul (Jatropur) în doza de 50—100 mg/zi și amiloridul (Colestril) în doza de 5—10 mg/zi în cazurile de SN cu tendință la hipokaliemie. În afară de cîntărire și măsurarea diurezei, monitorizarea mai cuprinde dozarea Na, K și hematocritului pentru identificarea modificărilor electrolitice și volemice induse de diuretice. În unele cazuri este necesar și controlul ureei și creatininei, la 1—2 zile interval. În caz de hiposerinemie marcată (sub 2 g‰), cu hipovolemie, cu sau fără scăderea fgr și edeme refractare, administrarea diureticelor este precedată și alternată cu albumină umană desodată 20%, 100—250 ml, timp de 3—4 zile sau, tot atît de bine, cu dextran 40 (Rheomacrodex) în glucoză 5—10%, 500 ml în 30—45 minute. Perfuzia este urmată de administrarea i.v. a 40—60 mg furosemid (46). Este necesară urmărirea atentă a cordului mai ales la persoanele vîrstnice cu insuficiență cardiacă latentă.

Pentru creșterea diurezei, unii autori folosesc scufundarea pacientului pînă la gît în apă la 34° pentru 4 ore, prin care se obține o pierdere în greutate de circa 2,2 kg și o diureză masivă.

Alte tratamente. Medicația antihipertensivă este necesară cînd SN evoluează cu HTA. Antibioticele sînt folosite pentru combaterea oricărui tip de infecție care, în general, agravează SN. Nu se administrează antibiotice în scop profilactic. Trebuie evitate medicamentele nefrotoxice. Vaccinările de orice fel sînt interzise; totuși, unii autori recomandă vaccinarea pneumococică mai ales la copii și vîrstnici cu risc crescut de infecție în timpul recidivelor (6).

Tratamentul complicațiilor trombotice se va iniția cu heparină (vezi mai sus), urmată de acenocumarol (Trombostop), sub controlul timpului de protrombină, în doze corespunzătoare, pentru a menține o activitate protrombinică între 20—30%.

În unele situații de SN cu tulburări metabolice grave și dispariția maselor musculare datorită proteinuriei masive (50—80 g/zi), unii autori au practicat embolizarea arterelor renale cu săruri metalice (nefrectomie chimică), care obligă ulterior la introducerea bolnavului în program de hemodializă cronică (Avram M. M., cit. 11).

În cazurile în care afecțiunea de bază a SN progresează și duce spre insuficiență renală terminală apare indicația hemodializei și a transplantului renal.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ABRASS C. K., HALL C. L., BORDER W. A., BROWN C. A., GLASSOCK R. J., COGGINS C. H. — The Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome: Circulating immune complexes in adult idiopathic. N. S., *Kidney Int.*, 1980, 17, 4, 543—553.
2. ABREO K., MOORTHY V. — A clinico-pathological analysis of 12 patients with type III membrano-proliferative glomerulo-nephritis; *Kidney Int.*, 1981, 19, 1, 178.

3. BEN-MAIZ H., AYED K., KHEDAR A., KASTALLI R., KOUKI F., MATRI A. E., BOU AYED H. — Étude comparative de la coagulation au cours du S.N. primitif et du S.N. secondaire à l'amylose rénale, *J. Urol. Néphrol.*, 1979, 85, 12, 840—849.
4. BLACK D. A. K. — Renal Disease; third edition, Blackwell Scient. Publ., Oxford—London—Edinburgh—Melbourne, 1972.
5. BLACK D. A. K. — Renal Disease; fourth Edition, Blackwell Scient. Publ., Oxford—London—Edinburgh—Melbourne, 1979.
5a. BRASS H., DEPPERMANN D. — Das Nephrotische Syndrom, *Ther. Woche*, 1986, 36, 344—353.
6. BRENNER B. M., RECTOR F. C. — The Kidney, vol. I—II, W.B. Saunders Comp. 1981.
7. CATTRAN D. C., CARDELLA G., CHARRON R., ROSCOE J., RANCE P. — Preliminary results control trial of alternats-day prednisone in indiopathic membranous glomerulonephritis, *Kidney, Int.*, 1981, 19, 388.
8. COGGINS C. H. — The effect of short-term prednisone treatment in adult nephrotics with minimal change and membranous histology, *Kidney Int.*, 1977, 12, 463.
9. D'AMICO G., COLASANTI G., BESTETTI-BOSISIO M. — Le glomerulonefriti primitivi, La Medicina Internazionale, 1977, 85, 77—82, 94.
10. DIXON F. J., FELDMAN J. D., VAZQUEZ J. J. — Experimental glomerulonephritis; the pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis, *Journal Experim. Med.*, 1961, 113, 899—937.
11. GONICK H. C. — Current Nephrology, vol. I, Houghton Mifflin Profess. Publish., Med. Divis., Boston, 1977.
12. GONICK H. C. — Current Nephrology, vol. II, Houghton Mifflin Profess. Publish., Med. Divis., Boston, 1978.
13. GONICK H. C. — Current Nephrology, vol. III, Houghton Mifflin Profess. Publish., Med. Divis., Boston, 1979.
14. GONICK H. C. — Current Nephrology, vol. IV., Houghton Mifflin Profess. Publish., Med. Divis., Boston, 1980.
15. * * * — Harrison's Principles of Internal Medicine; update II McGraw-Hill Book Comp., 1980.
16. HENEGHAN W., RAO T. K. S., NICASTRI A. D., FRIEDMAN A. D. — Low incidence of malignancy associated with N.S. in the elderly, *Kidney Int.*, 1981, 19, 127.
17. HORNBOSTEL H., KAUFMANN W., SIEGENTHALER W. — Innere Medizin in Praxis und Klinik; Band II, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1978, 569—581; 5140—5143.
18. KATZ I. A., DAVISON J. M., HAYSLETT J. P., SINGSON E., LINDHEIMER D. M. — Pregnancy in women with kidney disease, *Kidney Int.*, 1980, 18, 192—207.
19. KINCAID SMITH PR. — The Kidney: a clinical-pathological study, Blackwell Scient. Publ., Oxford, 1975.
20. LAGRUE G., SOBEL A., BERNARD D. — Indications thérapeutiques et pronostic des diverses néphropathies glomérulaires primitives, *Rev. Prat.*, 1977, 27, 3519—3541.
21. LEE S., VERNIER R. — The glomerular mesangium; immunoelectron-microscopy of proteine uptake and disposal, *Kidney Int.*, 1977, 12, 515.
22. LESPIER DEXTER L. E., GALARZA J., MOLINA M., VAZQUEZ J. M. — Comparison of age-related histology in minimal change N. S. *Kidney Int.*, 1979, 16, 89.
23. MÂNESCU N. — Nefropatia lupică, cercetări anatomo-clinice. Teză de doctorat, 1970, IMF Timișoara (autoreferat).
24. MILLER R. B., HARRINGTON J. T., RAMOS C. P., RELMAN A. S., SCHWARTZ W. B. — Long-term results of steroid therapy in adults with idiopathic N.S. *Amer. J. Med.*, 1969, 46, 919—924.
25. MANDELL J., KASHGARIAN M., SIEGEL N. J. — Idiopathic N.S. after 50 years of age, *Kidney Int.*, 1978, 14, 656.
26. MORATH R., ROMEN W. — Influence of mesangial function on the width of the basement membrane, *Kidney Int.*, 1980, 17, 412.

7

NEFROPATIILE HEMORAGICE EPIDEMICE

PAULINA NICULESCU

Definiție. Termenul de *nefropatie hemoragică epidemică (NHE)* sau *febră hemoragică cu sindrom renal* reunește un număr de boli acute caracterizate prin: febră, hemoragii cutaneo-mucoase asociate unui sindrom renal azotemic. Bolile aparținînd acestui grup sînt: 1) nefrozo-nefrita hemoragică din U.R.S.S. (Smorodințev A. A. și colab., 1934); 2) febra hemoragică din Coreea [F. Mayer, 1952 (5)]; 3) nefropatia hemoragică epidemică scandinavică [Zetterholm, 1934; Myhrman, 1951 (6)]. Boala este semnalată și în sud-estul Europei (Mohacek, Radosevic, Trencseny, Plank, Gajdusek — cit. 3, 6).

În România, primele cazuri de NHE similare formei asiatice sînt publicate de V. Corneleac în 1956 (jud. Bacău). În 1968, P. Talașman-Niculescu și colab. descriu 10 cazuri de NHE similară formei scandinavice Myhrman, în raionul Tg. Neamț (6). Manasia M. și colab. (1977) fac un complet studiu clinic și morfofuncțional al atingerii renale pe alte 11 cazuri de NHE similară formei asiatice, depistate în Munții Apuseni și zona Miercurea Ciuc (3).

Etiopatogenie. În prezent, există tendința de a privi în mod unitar diferitele varietăți de febre hemoragice cu atingere renală, pe baza unor argumente clinice, epidemiologice și imunologice (2).

Boala apare în valuri epidemice, cu un maxim de incidență în lunile august-septembrie sau martie-aprilie, în zone geografice împădurite. Pot apărea și cazuri sporadice. Boală este produsă de un virus al cărui rezervor și transmițător este un animal rozător de pădure — *Apodemus agrarius coreae;* factorul antigenic al acestui virus se găsește în plămînul, rinichiul, splina și creierul animalului. Antigenul pulmonar preparat prin mai multe pasaje pe animal și la diluții mari (1) a fost detectat prin procedeul indirect cu anticorpi fluoresceinați din serul bolnavilor și convalescenților. Anticorpii fluoresceinați contra agentului viral al febrei hemoragice coreene (*KHF agent strain* 76/118) se găsesc în titruri crescute atît în serul pacienților cu NHE de tip coreean, cît și la cei cu NHE scandinavică; titrurile serice sînt însă de 10 ori mai mari în prima varietate (2). Nu a fost studiat încă factorul antigenic al NHE din sud-estul Europei.

Morfopatologie. Macroscopic, rinichii sînt tumefiați, cu hemoragii și congestie importantă în regiunea piramidelor medulare (3).

Pe un caz izolat de NHE studiat prin pbr în Clinica I Medicală Iași în septembrie 1966 (obs. personală) s-a constatat: glomeruli cu moderată hipercelularitate mezangială, tubi cu diferite grade de atrofie și intensă regenerare, în grosimea medularei focare de necroză ale epiteliilor tubilor distali și hiperemie și infiltrat limfomonocitar cu prezență de celule tinere conjunctive, în special în regiunea medularei (fig. 7.1). La examinarea în MO se mai constată hemoragii în tubii renali și interstițiu. Se descriu comunicări vasculo-tubulare în regiunea piramidelor (3, 7), ceea ce ar explica hematuria în contextul unor leziuni predominant tubulo-interstițiale.

Tablou clinic. Boala apare la muncitori forestieri, pădurari, agricultori, mineri. Ea are o evoluție în 3 perioade (4, 5): 1) o primă perioadă, de 2—3 zile, cu un tablou clinic asemănător unei gripe: febră, mici fri-

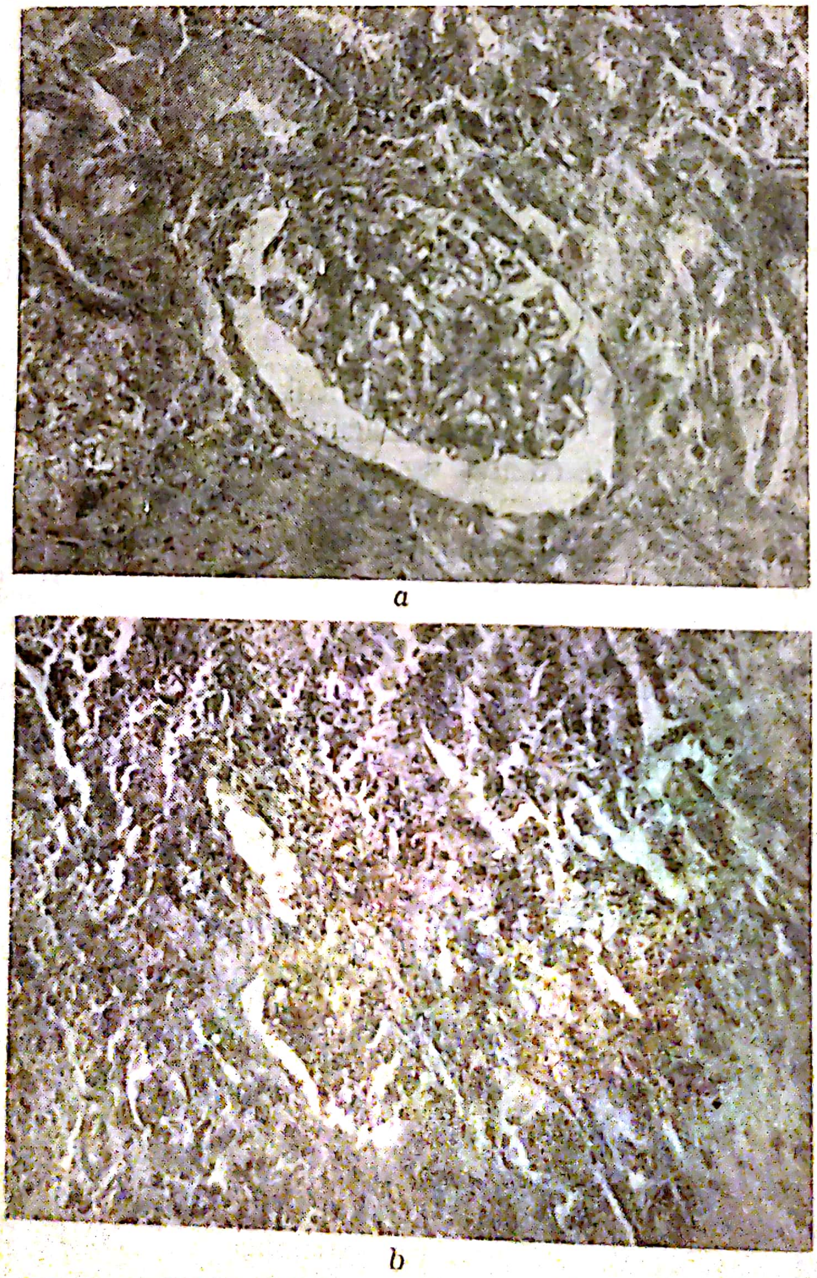


Fig. 7.1. Bolnavul N. C., 32 de ani:
a) glomerul cu moderată hipercelularitate mezangială; b) medulară cu necroza epiteliilor tubulare și hiperemie importantă (MO, oc. 10, ob. 40).

soane, cefalee, dureri în membre, tulburări de deglutiție. Fața și gîtul au o culoare eritematoasă. Se mai constată conjunctivită și congestie faringiană; 2) în a doua perioadă, care durează în medie 5 zile, la tabloul clinic de mai sus se adaugă fenomene hemoragice, manifestări gastro-intestinale și renale (fig. 7.2). Peteșiile sînt localizate mai ales la pliurile

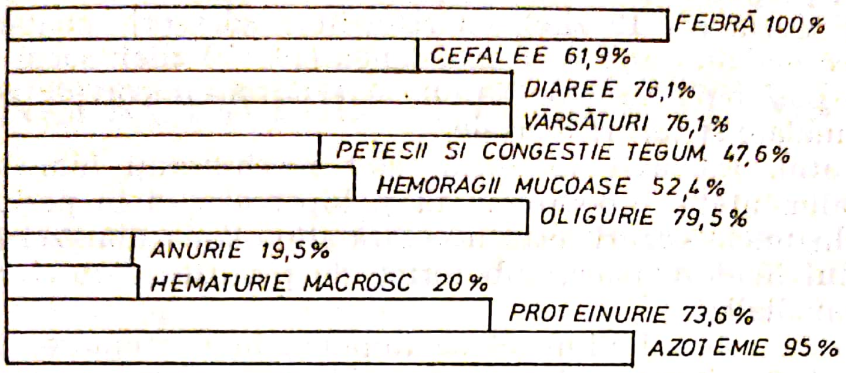


Fig. 7.2. Incidența (%) principalelor semne de boală în nefropatiile hemoragice din România (3, 6).

de flexie ale membrelor; mucoasa velo-palatină și conjunctiva, congestionate, prezintă puncte hemoragice. Manifestările digestive constau în colici abdominale, vărsături, diaree severă. Adesea scaunele sînt sanguinolente.

Sindromul renal constă în oligurie, oligo-anurie, hematurie microscopică sau macroscopică. Proteinuria, de obicei moderată, foarte abundentă însă în unele forme (3), nu se însoțește de edeme și nici de dezechilibru al proteinelor serice. TA este normală. Azotul ureic este totdeauna crescut; în unele cazuri, ureea și creatinina cresc vertiginos, atingînd niveluri foarte înalte (300—600 mg% pentru ureea serică). 3) Cea de a 3-a perioadă, 4—7 zile, este faza de remisiune, de reluare a diurezei. Bolnavul este afebril, astenic, uneori adinamic, cu tendință la colaps. O severitate mai mare a tabloului clinic a fost remarcată în NHE de tip asiatic, datorită hemoragiilor mai mari, proteinuriei mai severe, tendinței la colaps sau șoc și coafectării altor organe. Aceasta explică și procentul de mortalitate mai mare în forma coreeană-asiatică (5—8%) în comparație cu forma scandinavică (0,2—0,5%) (2). Cazurile de îmbolnăvire semnalate în România aparțin ambelor varietăți.

Examen paraclinic. Creșterea azotului ureic se însoțește de scăderi variabile ale *clearance*-ului creatininei pînă la 28—40 ml/min., scăderea excreției de PSP (15′) pînă la 8—10%, a *clearance*-ului PAH la 280—310 ml/min. și a densității urinare fortuite la 1003—1008. Aceste scăderi sînt mai pronunțate din ziua a 10-a pînă în ziua a 25-a de la debut. Normalizarea completă a funcției renale (capacitatea de concentrație urinară) are loc în 3—4 luni (3).

Diagnostic. În cazurile epidemice, care apar în colectivități, diagnosticul este mai simplu decît în cazurile izolate, sporadice. Sugestive pentru NHE sînt: febra, prezența manifestărilor eritemato-hemoragice cutanate și mucoase, scurta perioadă de fenomene gastro-intestinale, însoțită și urmată de sindromul renal. Marca clinică a sindromului renal este oligo-anuria cu hematurie și proteinurie, însoțită de valori crescute ale azotemiei. TA este totdeauna normală.

Diagnosticul diferențial: trebuie înlăturată posibilitatea unei leptospiroze cu atingere renală, dizenteria bacteriană, toxiinfecțiile alimentare, glomerulonefrita acută poststreptococică.

Evoluție, prognostic. În forma scandinavică de NHE, evoluția este, de obicei, mai scurtă (7—10 zile), cu remisiune adeseori spontană. În formele asiatice evoluția este ceva mai lungă (10—25 zile); șocul și paralizia respiratorie pot complica evoluția (5). Este nevoie uneori de hemodializă. Au fost semnalate și cazuri mortale.

Tratamentul. Bolnavii spitalizați sînt reechilibrați hidro-electrolitic, primesc o alimentație hipoproteinată și hipercalorică în perioada hiperazotemică. În unele cazuri, este necesară stimularea diurezei cu ajutorul furosemidului în doze mari, sub formă de perfuzie. Numai rareori este necesară hemodializa.

În perioada reluării diurezei se impune, în continuare, o riguroasă urmărire a electroliților și eliminărilor hidrice (diureza), cu corectarea lor adecvată.

În colectivitățile forestiere se impun măsuri de sanitație adecvate.

BIBLIOGRAFIE

1. LEE H. W., LEE P. W. și colab. — Isolation of the etiological agent of Korean haemorrhagic fever, *J. infect. Dis.*, 1978, 137, 298—308.
2. LEE H. W., LEE P. W., LÄHDEVIRTA J., KORVENKONTIO M. B. — Aetiological relation between Korean haemorrhagic fever and nephropatia epidemica, *Lancet*, 1979, 1, 186—187.
3. MANASIA M., OLINIC N., ZĂGREANU I., ȘERBAN A. — Haemorrhagic fever with renal syndrome. Report of 11 observations, *International Urol. and Nephrol.*, 1977, 9, 177—184.
4. ORNSTEIN K., SÖDERJHELM L. — Nephropatia epidemica, Symptomen und Verlauf, *Acta Soc. Med. Upsalien.*, 1963, 68, 286—294.
5. SARRE H. — Nierenkrankheiten, G. Thieme, Stuttgart, 1967.
6. TALAȘMAN (NICULESCU) P., GHEORGHIȚĂ L., INCHILOVICI L. — Nefropatie epidemică Myhrman în raionul Tg. Neamț, *Med. Int.*, 1968, 20, 207—214.
7. ZOLLINGER H. U., MIHATSCH M. J. — Renal pathology in biopsy, Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1978.

8

NEFROPATIILE INTERSTIȚIALE

Definiție. Nefropatiile interstițiale sînt afecțiuni renale acute sau cronice în care leziunile dominante sînt situate în interstițiul renal; secundar, apar leziuni tubulare, leziunile glomerulare și vasculare fiind de minimă importanță.

Scurt istoric. Afectarea predominantă a țesutului interstițial — termen generic ce definește sistemul de susținere a parenchimului renal —, țesut care constituie structura conjunctivă ce ocupă spațiile dintre elementele constitutive ale nefronilor, a fost evidențiată în anumite nefropatii încă din secolul trecut (Fahr). Boala a căpătat autonomie descriptivă și a fost inclusă definitiv în clasificarea generală a nefropatiilor în 1953 (Conranyi).

Mult timp, factorul etiologic incriminat, de regulă, în aceste afecțiuni a fost factorul bacterian. În 1860, Von Biermer descrie afectarea renală într-un caz de scarlatină evoluînd cu proteinurie și insuficiență renală acută ce a condus la exitus, definind această formă neobișnuită de boală renală ca „nefrită interstițială celulară acută“.

Councilman observă prezența infiltrației celulare interstițiale într-o serie mai largă de boli infecțioase acute evoluînd cu sindrom toxico-septic grav.

În 1882, Wagner folosește pentru prima dată noțiunea de pielonefrită cronică. Cercetările ulterioare ale lui Albaran, continuate de Oberling, stabilesc forma clinică de „nefrită ascendentă“.

Longcope, Weiss și Parker aduc, de asemenea, contribuții importante la studiul pielonefritelor, în concepția lor termenul de pielonefrită fiind echivalent cu cel de nefrită interstițială postinfecțioasă.

Pielonefrita era definită deja ca o afecțiune renală produsă prin efectele imediate sau tardive ale infecției bacteriene din parenchimul renal și sistemul pielocaliceal, caracterizate histologic prin inflamația și fibroza interstițiului renal și a structurilor din jur.

Deoarece leziuni similare au fost găsite și în alte afecțiuni renale, în care nu s-a pus în evidență infecția bacteriană a rinichiului, a devenit necesară introducerea termenului de nefrită interstițială pentru a denumi acele boli renale cu caracteristici histologice similare pielonefritei cronice în care nu există dovada participării infecției bacteriene a parenchimului renal.

O lungă perioadă de timp s-a remarcat, în literatura medicală, tendința de a extrapola diagnosticul de pielonefrită la toate nefritele interstițiale. Zöllinger sesizează această greșeală, semnalînd, alături de cauzele infecțioase, o serie de alți factori susceptibili de a produce nefropatii interstițiale. Reiese deci că nefritele interstițiale, definite histopatologic prin leziuni predominant la nivelul structurilor interstițiale ale rinichiului, constituie o sferă patologică mai largă, în care pe lîngă cauze infecțioase pot interveni și alte cauze cu efecte asemănătoare, de ordin toxic, metabolic, ischemic, mecanic etc.

În continuare, o serie de autori de prestigiu contribuie la precizarea entităților incluse în categoria nefritelor interstițiale.

Hamburger distinge, după mecanismul patogenic, pielonefrita ascendentă secundară ascensiunii germenilor via uretră-vezică-ureter-bazinet, favorizată de factori obstructivi sau funcționali, și pielonefrita hematogenă consecutivă unei bacteriemii. Același autor descrie nefrita interstițială obstructivă de cauză mecanică, ce poate fi consecința exclusivă a obstrucției, fără intervenția factorului infecțios, precum și nefritele toxic-metabolice, ca variante mai rare.

Clasificarea bolilor renale bilaterale, făcută în 1955 de Monasterio și Gianpalmo, pornind de la substratul histopatologic al acestora, include definitiv alături de nefropatiile glomerulare, tubulare și vasculare și grupa nefropatiilor interstițiale.

Cadrul nosologic al nefropatiilor interstițiale. Înainte de a trece la descrierea nefropatiilor interstițiale este necesar a se face unele precizări privind nomenclatura folosită. Astăzi se deosebesc nefropatii interstițiale bacteriene (pielonefrita) și nefropatii interstițiale abacteriene. Aceste două tipuri de nefropatii interstițiale pot fi împărțite astfel:

1. Pielonefrita este o nefropatie interstițială asociată unei inflamații a bazinetului (pielita) și unei infecții urinare.

2. Nefrita interstițială ascendentă (pielonefrita ascendentă) este o nefropatie microbiană secundară unui obstacol mecanic sau funcțional.

3. Nefrita interstițială hematogenă (pielonefrita hematogenă) este o nefropatie interstițială microbiană secundară unei bacteriemii (septicemii).

Primele trei forme citate au două elemente comune: etiologia infecțioasă și pielita (leziuni inflamatorii ale bazinetului).

4. Nefrita interstițială prin obstrucție mecanică (uropatia obstructivă) este o nefrită interstițială secundară unui obstacol urinar, independentă de infecție.

5. Nefrita interstițială toxică sau metabolică este o nefropatie interstițială produsă prin substanțe toxice sau tulburări metabolice.

Clasificare. În încercările de clasificare a nefritelor interstițiale bazate pe diverse criterii (etiologic, anatomo-histologic și clinic) au existat dificultăți serioase. Aceste dificultăți se accentuează atunci cînd se caută stabilirea unor corelații între aspectele clinice, biologice și anatomo-histologice, datorită răspunsului, limitat și necaracteristic, al rinichiului la diverse injurii; de aceea, în prezent, nu există o clasificare unanim admisă. De o accepție mai largă se bucură următoarele două clasificări:

I. *Clasificarea anatomică și etiologică a nefropatiilor interstițiale*

A. *Anatomic*		B. *Etiologic*
1. Nefrite interstițiale nesupurate	— prin toxice exogene și endogene	1. Nefrite interstițiale abacteriene
	— prin reacții imunoalergice la toxinele bacteriene sau infecții de focar	
	— prin localizare directă a unor virusuri specifice, nefrotrope, în interstițiul renal	2. Nefrite interstițiale bacteriene nespecifice
	— prin agresiuni bacteriene directe și severe (septicemii)	
2. Nefrite interstițiale supurate	— prin acțiunea locală directă a unor germeni microbieni banali cu sau fără cointeresarea bazinetului	
3. Nefrite interstițiale granulomatoase	— prin acțiunea locală a unor agenți microbieni specifici (b. Koch, *Treponema pallidum, Brucella etc.)*	3. Nefrite interstițiale specifice
	— prin acțiunea locală a unor ciuperci *(Blastomyces, Aspergillus, Coccidioides* etc.)	
	— prin infiltrate celulare de tip neoplazic (leucoze, limfoame)	

II. *Clasificarea etio-patogenică a nefritelor interstițiale:*

A. Nefropatii interstițiale obstructive (prin uropatie obstructivă).

B. Nefropatii interstițiale de cauză medicală (factori infecțioși, toxic-medicamentoși, metabolici, imunoalergici).

C. Nefropatii interstițiale de cauză necunoscută.

A. *Nefropatia interstițială obstructivă:*

Nefropatia interstițială obstructivă reprezintă rezultatul unui obstacol mecanic pe tractul urinar *en aval* sau al unei tulburări funcționale.

1. Obstacol prin corp străin: calculi, papile necrozate, coaguli.

2. Consecințele unui proces inflamator evoluînd spre scleroză și fibroză:

— Tuberculoză ureterală pielică vezicală
— Ureterite nespecifice
— Stenoze ureterale postinflamatorii (TBC), după operații urologice și ginecologice sau după iradiene

— Liposcleroză retroperitoneală
— Cistită interstițială
— Scleroză vezicală de iradiere
— Prostatită scleroasă
— Stricturi uretro-prostatice neinflamatorii
— Rupturi traumatice ale uretrei.
3. Malformații congenitale:
— Disectazie pielo-ureterală (boala sau sindromul de colet)
— Displazii
— Dilatația chistică a ureterului terminal
— Boala colului vezical
— Ureterele retrocave
— Stricturi ureterale prin încrucișarea unei artere normale.
4. Tumori:
— Adenomul de prostată
— Adenocarcinomul de prostată
— Papilomatoza uretero-vezicală
— Neoplasmul de vezică urinară
— Invadarea neoplazică a cavității pelviene.
5. Tulburări neurologice ce duc la „vezica neurologică“:
— Afecțiuni sau traumatisme medulare
— Tabes
— Polinevrita diabetică
— Accidente vasculare cerebrale
— Congenitale.
B. *Nefropatia interstițială de cauze medicale:*

1. Infecțioase (*E. Coli, Proteus mirabilis, vulgaris, morgagni, rettgeri, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella, Aerobacter, Acromobacter, Candida albicans* etc.).

2. Toxic-medicamentoase (Analgezice: fenacetina, compușii pirazolonici; Sulfamide, Antibiotice: kanamicina, meticilina, tetraciclina; Fenandione, Nitrofurani, Săruri ale metalelor grele: Pb, Hg, Au).

3. Metabolice (rinichiul gutos, rinichiul oxalemic, rinichiul kaliopenic, cistinoza renală).

4. Imunologice (vaccinurile, transplantul renal).

C. *Nefropatia interstițială de cauză necunoscută:*
— Nefropatia endemică balcanică
— Nefropatia interstițială xantogranulomatoasă
— Nefropatia interstițială congenitală
— Nefropatia interstițială primitivă (Bell)
— Nefropatia interstițială a bătrînului.

Din analiza clasificărilor enumerate se desprind mai multe grupe principale de factori etiologici generatori ai nefropatiilor interstițiale.

III. *Etiologia nefropatiilor interstițiale*

Cauze	*Circumstanțe*
1. Anomalii anatomice	— Obstrucția tractului urinar
	— Refluxul vezico-ureteral
2. Infecții	— Infecții ale căilor urinare
	— Bacteriemii, septicemii

3. Toxic-medicamentoase	— Acid salicilic, piramidon, fenilbutazonă, fenacetină, peniciline și analogii lor, rifampicină, sulfonamide, cefalosporine, fenindione, azatioprina, difenilhidantoina, furosemid, diuretice, tiazidice, sulfinpirazonă, alopurinol, cotistin, plumbul, sărurile metalelor grele
4. Metabolică	— Tulburările metabolismului acidului uric (nefropatia uratică) — Tulburările metabolismului calcic (nefrocalcinoza) — Tulburările metabolismului acidului oxalic (oxaloza renală) — Tulburările metabolismului potasiului (rinichiului kaliopenic)
5. Dezordini vasculare și sanguine	— Sechele ale nefropatiei acute vasomotorii — Siclemia
6. Neoplazii	— Mielom, limfoame, leucoze
7. Factori de mediu	— Nefropatia endemică balcanică
8. Imunologice	— Sindromul Sjögren, rejetul de transplant
9. Boli ereditare	— Ectazia canaliculară precaliceală — Boala chistică medulară — Nefropatia ereditară familială
10. Necunoscute	— Pielonefrita xantogranulomatoasă — Rinichiul senil — Nefrita interstițială primitivă cronică (Bell)

Lipsa unui punct de vedere comun asupra încadrării și clasificării nefritelor interstițiale, dificultățile întîmpinate la interpretarea modificărilor morfologice găsite în rinichiul afectat fac ca frecvența exactă a nefritelor interstițiale să fie foarte variat apreciată, între 5 și 40% din totalul nefropatiilor — majoritatea cazurilor fiind cu pielonefrită cronică. Hagel găsește leziuni pielonefritice la 15—20% din totalul unor cazuri necropsiate, indiferent de cauza de deces, iar EDTA furnizează date prin care 22% din bolnavii cu IRC terminală prezintă pielonefrită cronică.

Morfopatologie. Nefritele interstițiale sînt caracterizate prin leziuni inflamatorii situate, de la început, la nivelul interstițiului renal. Unele din aceste leziuni au drept cauză infecția bacteriană nespecifică a interstițiului renal și arborelui pielo-caliceal, fiind denumite pielonefrite. Altele sînt asociate unor obstacole urinare, tulburări metabolice, anomalii imunitare, boli infecțioase, substanțe toxic-medicamentoase, agenți fizici sau neoplasme și au fost denumite nefrite interstițiale.

Cu excepția unor nefrite interstițiale întîlnite în cursul obstrucțiilor urinare, infiltrațiilor cu celule neoplazice, depozitelor de proteine (de ex. amiloid) sau anumite cristale (acid uric, calciu, oxalați), aspectul general anatomo-histologic al nefritelor interstițiale este de obicei nespecific, neuniform, cu grade diferite de severitate.

Macroscopic, rinichii, în stadiile avansate, sînt mai mici decît normal și inegali ca talie și greutate. Capsula este îngroșată, fibrozată și infiltrată cu celule limfo-plasmocitare. Suprafața este neregulată, cu cicatrice profunde. Pe secţiune transversală apar treneuri albe care merg de la papilă la corticală, al căror substrat este constituit din ţesut scleros.

Microscopic, un prim element caracteristic este predominanţa leziunilor în interstiţiul renal, îndeosebi în zona corticală. Aceste leziuni sînt constituite dintr-un infiltrat inflamator celular, mai ales la debutul bolii, reprezentat prin polinucleare, limfocite, plasmocite, histiocite şi fibroblaşti, precum şi prin ţesut fibros sau scleros distribuit în benzi ce lasă între ele zone de ţesut sănătos (fig. 8.1.).

Existenţa de zone în care interstiţiul este profund alterat, alternînd cu zone în care este normal, reprezintă un element caracteristic pentru nefropatia interstiţială.

Al doilea element morfologic important îl constituie leziunile tubulare. Ele constau în atrofia epiteliului tubular (fig. 8.2.) cu dilataţii ale tubilor,

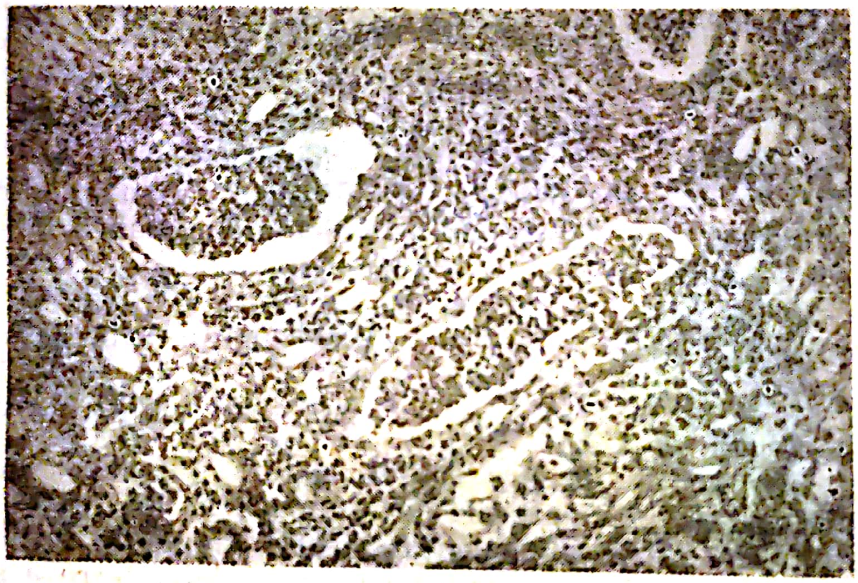


Fig. 8.1. Inflamaţie interstiţială intensă; atrofie tubulară accentuată.

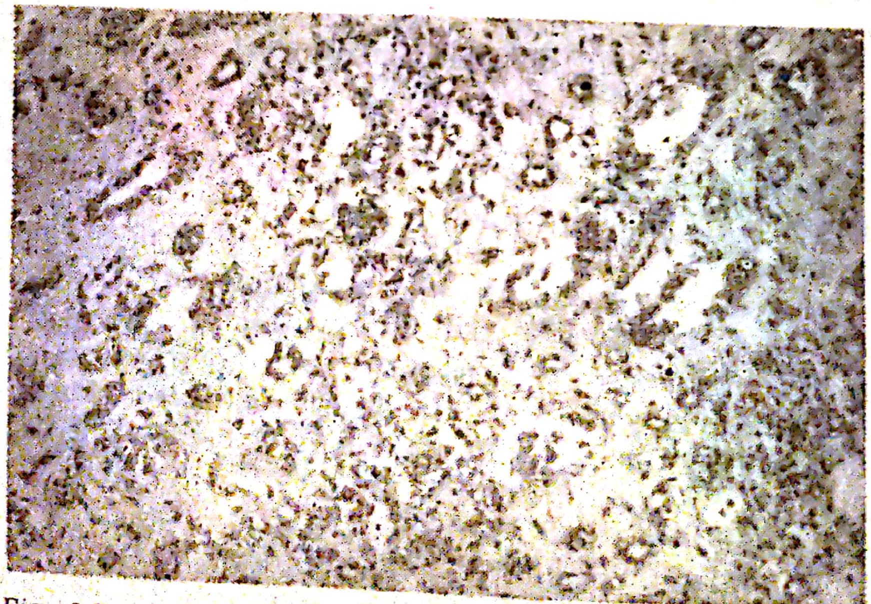


Fig. 8.2. Edem interstiţial cu inflamaţie cronică şi atrofie tubulară.

care apar umpluţi cu cilindri coloizi sau hialini, aspect denumit „pseudotiroidian". În zonele în care interstiţiul este sănătos, tubii apar intacţi.

Al treilea element morfopatologic caracteristic îl constituie leziunile papilelor, aceste formaţiuni fiind frecvent alterate atît în formele obstructive, cît şi în cele inflamatorii de nefropatii interstiţiale.

În contrast cu leziunile menţionate, glomerulii şi vasele sînt mai puţin afectate. În formele acute, glomerulii apar intacţi, rareori găsindu-se celule inflamatorii la acest nivel. În formele cronice, apare îngroşarea capsulei Bowman, datorită lamelor hialine dispuse concentric. Ansele capilare sînt intacte. Ulterior, se produce fibroza hialină a glomerulului.

În ceea ce priveşte leziunile vasculare, se întîlnesc frecvent tromboze arteriale şi, mai ales, venoase. Acestea din urmă sînt responsabile de focarele de necroză. Alterările vasculare nu au nimic specific şi sînt similare cu cele întîlnite în arterioscleroza banală.

Afectarea vasculară este variabilă, fiind mai accentuată la bolnavii care prezintă hipertensiune arterială. Ea este caracterizată prin îngroşări hialine discrete ale intimei, care pot merge pînă la hiperplazii marcate, realizînd aspecte de endarterită proliferativă şi sînt localizate în special la nivelul arterelor interlobulare arcuate şi arteriolelor. Venele lobulare şi ramificaţiile lor prezintă, în grosimea peretelui, infiltrate limfo-plasmocitare, iar pe alocuri tromboze. Cum cantitatea cea mai mare de ţesut interstiţial se află în medulara renală, structura acesteia este complet modificată, papilele renale fiind deformate, sclerozate, uneori observîndu-se chiar necroze papilare (în nefropatia prin analgetice şi în nefropatia diabetică).

Fiziopatologie. Rinichiul are anumite particularităţi morfofuncţionale care îl fac mai vulnerabil la diverse agresiuni. Acestea sînt:

a) Fluxul sanguin ridicat al rinichiului, care reprezintă 20% din debitul cardiac, deşi greutatea ambilor rinichi este evaluată la 0,4% din greutatea corpului. Din acest debit, doar 10% este îndreptat spre medulara renală. Deşi diferenţa arterio-venoasă de oxigen este mică, consumul de oxigen este ridicat şi face rinichiul foarte vulnerabil la lipsa de oxigen.

b) Celulele epiteliului tubular renal au o deosebită abilitate de a decupla legăturile proteice şi, prin aceasta, eliberează din aceste legături toxinele care circulă prin sînge, legate de proteinele plasmatice. Sediul mecanismelor de concentrare şi acidifiere a urinei se află tot la nivelul celulelor epiteliale tubulare şi, prin aceasta, vulnerabilitatea lor sporeşte.

c) Substanţele care în mod normal sînt netoxice la un pH de 6,8—7,4 pot deveni toxice în condiţiile în care concentraţia ionilor de H creşte, pH scăzînd la valori de 4,5—6,5.

d) Fagocitoza este diminuată în condiţiile de creştere a osmolarităţii şi încetează cînd aceasta depăşeşte 600 mOsm.

e) Concentraţia ridicată a amoniului de la nivelul interstiţiului renal împiedică activarea complementului şi interferează cu mecanismele imunologice de apărare.

Deoarece cea mai mare parte din interstiţiul renal se află în medulara renală, structurile din această regiune: ansa lui Henle, *vasa recta*, celulele interstiţiale şi tubii colectori vor prezenta anomalii funcţionale de timpuriu, în cursul evoluţiei nefritelor interstiţiale, exprimate prin alterarea mecanismelor de concentrare, acidifiere, de conservare a sodiului și eliminare a potasiului.

I. *Scăderea capacității de concentrare.* Pentru realizarea concentrării urinei este necesară nu numai integritatea structurilor anatomice implicate în proces: ansa Henle, tubii colectori și *vasa recta,* dar și păstrarea arhitecturii medularei. În nefritele interstițiale, arhitectura medularei fiind dezorganizată, sistemul responsabil pentru realizarea gradientului medular de concentrare suferă. Scăderea capacității de concentrare a urinei apare chiar în condițiile unei reduceri minime a filtrării glomerulare. Din acest motiv, scăderea capacității de concentrare a rinichiului sub 500—600 mOsm/l, după 12—16 ore de restricție hidrică, este cea mai frecventă și precoce tulburare funcțională întîlnită în nefritele interstițiale. Pe măsură ce boala progresează și filtrarea glomerulară scade, osmolaritatea maximă a urinei devine izotonică cu plasma și poate fi chiar mai mică decît a plasmei, în ciuda administrării de vasopresină.

II. *Scăderea capacității renale de conservare a sodiului.* Reglarea excreției de sodiu are loc la nivelul segmentelor distale ale nefronului și, de aceea, pacienții cu nefrite interstițiale pierd de timpuriu capacitatea de a menține homeostazia sodiului în cursul bolii. Ei nu pot reduce eliminarea de sodiu prin urină în condițiile reducerii ingestiei de sare sau situațiilor cînd aceasta se pierde excesiv, pentru a preveni hipovolemia. Din acest motiv, pacienților cu nefrite interstițiale nu trebuie să li se interzică aportul de sare decît rareori, deoarece ei nu pot reduce excreția de sodiu sub 50—75 mEq/zi fără a rezulta hipovolemia, cu toate consecințele ei nefaste asupra funcției renale. Acest fenomen de *salt-wasting* impune ca bolnavii cu nefrite interstițiale să fie supravegheați cu atenție în situațiile cînd survin pierderi de lichide și electroliți (ex. gastroenterite), pentru a înlocui deficitele ce apar.

III. *Acidoza renală.* În segmentele distale ale nefronului din medulara renală sînt secretați ioni de hidrogen pentru a reacționa cu amoniacul produs de celulele epiteliale tubulare distale, și cu fosfatul disodic. În acest mod este regenerat bicarbonatul din fluidele corpului, care este consumat pentru neutralizarea celor 60—80 mEq de ioni de hidrogen, rezultați din catabolismul proteinelor și glucidelor.

La bolnavii cu insuficiență renală, defectul major constă în reducerea capacității de excreție a amoniacului, care scade capacitatea rinichiului de a elimina ioni de hidrogen în schimbul celor de sodiu. Prin aceasta, concentrația de bicarbonat din fluidele corpului scade și apare acidoza. Pe măsură ce acidoza se dezvoltă, tubii renali reabsorb, pentru a o combate, o cantitate mai mare de sodiu, dar sub formă de clorură de sodiu, rezultînd acidoza hipercloremică.

Cînd insuficiența renală este moderată (creatinina <4 mg%), „gaura anionică“ (diferența dintre concentrația serică a sodiului și suma concentrațiilor bicarbonatului și clorului) poate fi normală, ea crescînd numai în stadiile avansate ale bolii. Acidoza „tubulară“ din nefritele interstițiale cronice evoluează cu pH urinar, de obicei normal ($<5,5$), spre deosebire de acidoza tubulară obișnuită.

IV. *Reducerea excreției renale a potasiului.* Bolnavii cu nefrite interstițiale cronice pot prezenta, uneori, hipokaliemie. Ea este întîlnită nu numai în stadiul final, oliguric, al bolii, ci și mai devreme, cînd nu există oligurie. S-au descris mai multe mecanisme pentru a explica această anomalie. Primul mecanism se sprijină pe constatarea că, în situaţiile de acidoză metabolică, potasiul se deplasează mai repede din celulă spre lichidul extracelular, concomitent cu reducerea secreţiei potasiului la nivelul tubilor renali. Cum acidoza este frecvent întîlnită la bolnavii cu nefrită interstiţială, hiperkaliemia devine frecvent asociată şi poate fi rapid corectată prin administrarea de alcaline.

Al doilea mecanism care caută să explice hiperkaliemia ce apare la bolnavii fără acidoză şi oligurie se bazează pe două observaţii:

— prima a fost făcută la mai mulţi bolnavi cu nefrită interstiţială, care aveau diabet zaharat, asociat hiperkaliemiei, hiporeninemiei şi hiperaldosteronemiei (care nu răspundeau la depleţia de sodiu). S-a considerat, în aceste cazuri, că hipokaliemia ar fi datorată fie unei deficienţe de mineralocorticoizi provocată de o anomalie primară în secreţia renală de renină, fie unei anomalii în răspunsul glandei suprarenale la modificările potasiului din ser;

— a doua observaţie a fost întîlnită în grupul pacienţilor la care hiperkaliemia a fost asociată cu un defect tubular aparent intrinsec în secreţia de potasiu, care nu răspunde la mineralocorticoizi endogeni sau exogeni.

Tabloul clinic. Deşi complet definită de peste 30 de ani, nefropatia interstiţială continuă să reprezinte o mare dificultate în diagnosticul nefrologic, afirmarea sa cu certitudine fiind grevată de o serie de impedimente:

a) Evoluţia tăcută, atipică sau nespecifică, creează mari probleme în precizarea anamnestică a sediului lezional primar, polimorfismul manifestărilor fiind deseori derutant.

b) Consecinţele asupra formării urinei nu sînt totdeauna pregnante, mai ales în fazele iniţiale ale bolii, astfel că examenul de urină (adevărată „biopsie intravitam" pentru majoritatea celorlalte afecţiuni renale) poate fi nesugestiv pentru diagnostic în nefropatia interstiţială.

c) Puncţia-biopsie renală nu şi-a adus, în nefritele interstiţiale, un aport comparabil cu cel din nefropatiile glomerulare şi aceasta pentru două motive:

— raritatea practicării acestui examen tranşant pentru diagnosticul nefropatiilor interstiţiale acute, care au în general un caracter evolutiv benign;

— riscul prelevării prin puncţie a unui material nesugestiv pentru diagnostic, avînd în vedere caracterul focal al leziunilor.

Pentru aceste considerente, se impune ca abordarea clinico-paraclinică a unui subiect cu suspiciune de nefropatie interstiţială să se facă cu o deosebită rigoare ştiinţifică, urmărindu-se, în mod organizat, o serie de jaloane care să permită surprinderea elementelor semnificative pentru diagnostic.

A. Clinic. 1. *Anamneza* va fi axată pe următoarele elemente:

— infecţiile generale (septicemii, de focar şi cele de vecinătate);
— afecţiuni ale micului bazin;
— tulburări intestinale;
— tulburări ale micţiunii şi diurezei;
— tulburări endocrino-metabolice;

— consum exagerat de medicamente;
— dureri lombare spontane sau provocate

2. *Manifestări generale:*
— tulburări digestive; anorexie, greţuri;
— astenie fizică;
— cefalee;
— artralgii, transpiraţii;
— febră, frisoane.

3. *Semne obiective posibile:*
— pigmentaţia pseudoadisoniană;
— semnul Giordano pozitiv (uneori);
— rinichi ptozat, mărit, sensibil etc.;
— hepato-splenomegalie (Reubi şi Farbe).

4. *Edemul* — rar, cînd apare se datoreşte insuficienţei cardiace sau asocierii unui sindrom nefrotic.

5. *Hipertensiunea arterială* lipseşte în formele acute şi este prezentă, la valori moderate, în cele cronice. Apare în:
— nefrita unilaterală interstiţială;
— nefrita interstiţială avansată cu insuficienţă renală severă;
— nefrita interstiţială primitivă.

B. Paraclinic. Elementele paraclinice au o mare valoare, mai ales în faza iniţială a bolii, cînd numai surprinderea unor anomalii ale datelor de laborator poate evidenţia afectarea renală.

1. *Sindromul urinar.* a) Proteinuria — sub aspect cantitativ — este discretă, rareori depăşind 2 g/24 ore, iar calitativ trebuie relevată frecvenţa de gamaglobuline şi mucoproteine. Electroforeza proteinelor urinare indică un *pattern* de tip tubular, caracterizat printr-un nivel mai scăzut al albuminelor şi o creştere a lizozimului şi a beta-2-microglobulinei.

Sindromul nefrotic secundar pielonefritelor constituie o raritate.

b) Sedimentul urinar relevă, de regulă, leucociturie, uneori mergînd pînă la piurie, şi prezenţa celulelor strălucitoare (*glitter cells* sau Sternheimer-Malbin), la coloraţia cu violet de genţiană şi safranină. Evidenţierea leucocituriei se poate face prin compararea valorilor acesteia, observate înainte şi după injectarea de pirogen (testul Pears—Hutt—Wardener).

Prezenţa cilindrilor leucocitari este cvasipatognomonică pentru pielonefrite. Relevarea leucocituriei şi a cilindrilor leucocitari se poate realiza prin testul de provocare Katz-Wardener, ce constă în injectarea a 40 mg de hemisuccinat de hidrocortizon.

Hematuria, de obicei microscopică, este întotdeauna inferioară leucocituriei.

c) Bacteriuria poate fi constatată chiar în sedimentul urinar sub forma florei microbiene mobile, dar se cere totdeauna confirmată şi identificată prin uroculturi repetate.

De un real folos pentru evidenţierea infecţiei pot fi testele *screening* de diagnostic, între care merită subliniat testul peroxidazelor, ce constă în eliberarea de O_2 din peroxidul de hidrogen sub acţiunea catalazei microbiene.

2. *Sindromul de insuficienţă renală* este dominat iniţial de semnele atingerii tubulare, manifestîndu-se prin scăderea capacităţii de concen-

trare urinară. Ulterior, valorile parametrilor specifici ai acestui sindrom încep să crească progresiv (ureea, creatinina, acidul uric).

a) Tulburările de concentrare a urinei pot constitui singurul semn de deficit funcţional renal, ce poate să precedă cu cîţiva ani pe celelalte. Uneori, apare un adevărat diabet insipid nefrogen, rezistent la A.D.H.

b) Tulburările de acidifiere a urinelor constau în deficienţa de excreţie a acizilor (ionilor de H^+), ceea ce face ca pH-ul urinar să nu scadă sub 5, chiar la proba de provocare.

Se remarcă, de asemenea, pierderea urinară de bicarbonaţi şi de natriu, mergînd pînă la un diabet sodat intens. Consecinţele acestor tulburări sînt acidoza hipercloremică, hiponatriemia şi deshidratarea.

c) Scăderea filtratului glomerular cu răsunetul său biologic se manifestă, de obicei, în faze mai avansate.

Este demn de remarcat faptul că explorarea funcţională separată a celor doi rinichi poate evidenţia diferenţe semnificative, ca o consecinţă a afectării „asimetrice“ a acestora.

d) Alte investigaţii:

— hemograma — indică anemie normocromă, normocitară de grade diferite şi leucocitoză.

— V.S.H. este totdeauna crescut.

— Electroforeza indică hiperbeta- şi gamaglobulinemie.

C. Radiologic. Se practică de regulă radiografia renală simplă şi urografia. Elementele de diagnostic ce reies sînt: rinichi mici, asimetrici, cu contur neregulat, cu calice modificate (aplatizate, sub formă de măciucă, ciupercă, cu limite şterse), cu papile nedecelabile sau semne de necroză papilară, distanţa papilă — marginea fiind mult redusă.

Uneori, se poate evidenţia: hidronefroză, megaureter, reflux vezicoureteral sau litiază renală.

Arteriografia renală arată o vascularizaţie redusă, cu reţea subţire şi puţin stufoasă, precum şi întîrzierea pătrunderii substanţei de contrast în arteriole.

D. Biopsia renală, cînd este efectuată prin microlombotomie, reprezintă un auxiliar preţios pentru diagnosticul diferenţial cu alte nefropatii. Numai rareori ea poate furniza date cu privire la etiologia nefritelor interstiţiale, întrucît tabloul anatomo-histologic al acestora este nespecific, indiferent de etiologie. În fazele iniţiale ale bolii, dacă fragmentul de ţesut nu cuprinde şi medulara renală şi nu este suficient de mare, aspectul anatomo-histologic poate fi chiar normal. Tîrziu, în evoluţia bolii, cînd apare insuficienţa renală severă, diagnosticul de nefropatie interstiţială bazat pe aspectele anatomopatologice este aproape imposibil.

Evoluţia nefritelor interstiţiale este variabilă. Ea este influenţată de etiologie, de precocitatea diagnosticului şi a tratamentului. În fazele iniţiale ale bolii, dacă a putut fi înlăturată cauza (nefropatia obstructivă, nefropatia analgezică), progresia bolii poate fi oprită şi funcţia renală ameliorată. Dacă factorul etiologic al bolii nu poate fi descoperit sau înlăturat, boala progresează treptat spre insuficienţă renală. Această progresiune poate fi uneori accelerată de episoade infecţioase intercurente, mai ales digestive, care prin pierderile de electroliţi pot produce hipovolemie şi acidoză hipercloremică. Prin înlocuirea pierderilor de fluide și electroliți, corectarea acidozei și hiperpotasemiei se pot obține ameliorări ale funcției renale. Din aceste motive, evoluția nefritelor interstițiale spre stadiul terminal, uremic, este mult mai lentă, comparativ cu glomerulonefritele cronice, la același grad de alterare funcțională renală.

*

În continuare vor fi trecute în revistă principalele forme etio-patogenice și clinice de nefropatii interstițiale.

NEFRITA INTERSTIȚIALĂ (NI) PRIN UROPATIE OBSTRUCTIVĂ (PRIN OBSTACOL URINAR, DE CAUZĂ UROLOGICĂ)

Definiție. Tulburările funcționale și afectarea structurală a rinichiului secundare prezenței unui obstacol intrinsec sau extrinsec, mecanic sau funcțional, la nivelul tractului urinar, definesc nefrita interstițială prin obstrucție urinară.

Factorul patogenic esențial în uropatia obstructivă este constituit de staza în amonte de obstacol cu creșterea presiunii urinare, ceea ce induce *per se* alterări morfofuncționale renale, factorul infecțios survenind frecvent în mod secundar și potențînd efectele obstrucției, dar nefiind definitoriu pentru acest tip de nefropatie interstițială.

Incidență. Uropatia obstructivă — prezentînd o scală întinsă de manifestări clinico-biologice de diferite intensități — este una dintre entitățile patologice foarte frecvente, adeseori însă ignorate ca diagnostic. Se apreciază că 3,8% din autopsiile de rutină descoperă diferite grade de obstrucție urinară, iar pe loturile de uremici autopsiați 25% din cazuri prezintă această anomalie. Deseori, boala evoluează latent conducînd spre IRC., a cărei cauză incertă este elucidată numai la necropsie.

Marea incidență a malformațiilor de tract urinar la copiii de vîrstă mică sau adenomul de prostată la bărbații în vîrstă reprezintă cei doi poli de concentrare a patologiei obstructive urinare la extremitățile vîrstelor.

Etiologie. Factorii etiologici în cauză produc un blocaj total sau parțial, intrinsec, extrinsec sau numai funcțional (fără ocluzie fixă), al sistemului de drenaj urinar. Sediul leziunilor obstructive este extrem de variat, putînd fi situat de la nivelul meatului uretral pînă la papile. Factorii obstructivi pot fi congenitali sau cîștigați, aceștia din urmă acționînd fie intrinsec, fie extrinsec.

Cauzele mecanice comune ale obstrucției de tract urinar sînt prezentate în tabelul 8.1.

Cauzele funcționale comune includ atonia ureterală, vezica neurologică (paraplegici, diabetici) și refluxul vezico-ureteral.

Refluxul vezico-ureteral este mai frecvent la copii, putînd induce uneori hidronefroză uni- sau bilaterală. Cauza cea mai frecventă o constituie implantarea vicioasă a ureterelor în vezică. Refluxul moderat în copilărie poate diminua cu vîrsta, dispărînd la maturitate.

Tabelul 8.1.

Principalele cauze ale obstrucţiei de tract urinar

Ureter	Ieşire din vezică	Uretră
CONGENITALE		
— Joncţiunea ureteropielică îngustată sau obstruată — Joncţiunea ureterovezicală îngustată sau obstruată — Dilatarea ureterului terminal — Uretere retrocave	— Obstrucţia colului vezical — Uretrocel	— Valve uretrale posterioare — Valve uretrale anterioare — Stricturi — Stenoză de meat — Fimoză
DEFECTE INTRINSECI CIŞTIGATE		
— Calculi — Stenoze inflamatorii — Traumatisme — Fragmente de papilă — Cheaguri — Cristale de acid uric	— Hipertrofie de prostată — Cancer de prostată — Neoplasm vezical — Calculi — Scleroză vezicală post iradiere — Vezica neurologică	— Stricturi — Tumori — Calculi — Ruptura traumatică a uretrei
DEFECTE EXTRINSECI CIŞTIGATE		
— Ureter de sarcină — Fibroză retroperineală — Fibrom uterin — Anevrism aortic — Leiomiom uterin — Carcinom de uter, prostată, vezică, colon, rect — Limfom retroperitoneal — Ligaturare accidentală a ureterului	— Carcinom al cervixului — Neoplasm de colon — Traumatisme	— Traumatisme

Patogenie. Consecinţele renale ale obstrucţiei tractului urinar sînt dependente de următorii factori:

— sediul obstrucţiei (unilateral, bilateral, de cale comună);

— severitatea fenomenului obstructiv (obstrucţie parţială de diferite grade sau obstrucţie totală);

— timpul în care se instalează obstrucţia (lent, progresiv sau brusc) şi circumstanţele de apariţie;

— starea anterioară a aparatului reno-urinar;

— apariţia infecţiei urinare.

Clinic şi patogenic se individualizează două mari tipuri de NI prin obstrucţie urinară:

1. N.I. prin obstacol ureteral unilateral
2. N.I. prin obstacol pe calea urinară comună.

1. *N.I. prin obstacol ureteral unilateral.* Obstrucția de diferite grade a unui ureter provoacă o hidronefroză unilaterală.

Clinic, hidronefroza instalată lent, secundară unui *obstacol ureteral* incomplet, evoluează tăcut, singurele acuze ale bolnavului fiind o jenă lombară persistentă sub forma unei senzații de greutate sau tensiune locală. Remarcăm, însă, că deseori această situație succedă unei colici nefretice violente, sistate sub tratament spasmolitic și ignorată din punct de vedere al investigațiilor radiologice.

Hidronefroza unilaterală nu induce tulburări funcționale renale perceptibile clinic atît timp cît rinichiul contralateral este indemn.

Modul de instalare a obstrucției — lent sau brutal — determină evoluția clinică și condiționează consecințele morfo-funcționale la nivelul rinichiului afectat.

În cazul dezvoltării lente a obstrucției, dilatarea bazinetului și a arborelui caliceal poate fi impresionantă, acumulîndu-se pînă la 2—3 litri de fluid, ceea ce duce la subțierea marcată a cortexului, cu expresie clinică totuși săracă.

Obstrucția severă instalată rapid duce la o distensie mai mică a arborelui pielo-caliceal, dar presiunea supraiacentă obstacolului poate fi foarte mare. Distensia bruscă a cavităților intrarenale și a capsulei provoacă dureri mari, la care se adaugă veritabile colici ureterale cauzate de undele peristaltice repetate.

Leziunile anatomice constau în creșterea importantă de volum a rinichiului, secundară distensiei arborelui pielo-caliceal ce ocupă aproape întreaga masă renală, parenchimul fiind redus la o lamă subțire periferică. Limita medulară-corticală devine greu de apreciat. Coloanele Bertin și piramidele sînt aplatizate.

Microscopic, leziunile sînt minime, tubii, glomerulii, vasele și spațiile interstițiale păstrînd afinitățile tinctoriale normale și numai în cazuri vechi, avansate, apare fibroza difuză extensivă.

Din punct de vedere funcțional, în cazul hidronefrozei aseptice, rinichiul controlateral normal suplează funcția celui afectat, în timp survenind chiar o hipertrofie compensatorie, astfel că nu apar consecințe la nivelul mediului intern.

Experimental, în obstrucția completă a ureterului s-a demonstrat că persistă irigarea renală, filtrarea glomerulară și consumul de oxigen. Persistența filtrării în condițiile obstrucției se explică prin difuziunea urinei formate în spațiile interstițiale ale rinichiului cu accelerarea drenajului limfatic la acest nivel și pătrunderea urinei în rețeaua venoasă renală (reflux pielo-venos).

Tulburările funcționale constau în afectarea funcțiilor tubulare și, în special, a celei de concentrare urinară — consecutivă dispariției gradientului corticopapilar în condițiile profundei dezorganizări anatomice a medularei —, ceea ce anulează mecanismul sistemului multiplicator contracurent.

Este evidentă disproporția între afectarea funcțiilor tubulare și a celor glomerulare, acestea din urmă fiind un timp menajate.

Obstrucția completă a ureterului produce în primele 6 ore tulburări funcționale complet reversibile, în primele 5—6 zile tulburări funcționale, dar și structurale la nivelul tubilor, în 3 săptămîni rinichiul fiind profund deteriorat, astfel că funcţia renală nu mai este decît vag ameliorată de suprimarea obstacolului după această perioadă, iar între 3 săptămîni şi 3 luni se definitivează distrucţia completă a rinichiului.

În *obstrucţia incompletă* (acută sau cronică), distrugerea progresivă a rinichiului respectiv se produce într-o perioadă mai îndelungată, în raport cu gradul hipertensiunii pielice. Dacă presiunea în amonte este mai mică de 20 mmHg nu apare nici o modificare de volum sau cantitate a urinei, iar între 20 şi 30 mmHg, volumul urinar scade moderat, fără ca filtrarea glomerulară să diminueze, dar apare o creştere a osmolarităţii urinare maxime şi a fluxului plasmatic renal. Peste 30 mmHg apare oligurie accentuată cu urine hipotone, filtrarea glomerulară şi fluxul plasmatic renal scad. Concomitent apare refluxul pielo-renal (tubular, interstiţial, venos sau capsular), care explică instalarea leziunilor renale ireversibile.

Apariţia unei infecţii urinare secundare — prin însămînţarea sanguină sau prin manevre instrumentale — transformă evoluţia tăcută a hidronefrozei într-o „dramă febrilă", cu instalarea pionefrozei şi distrucţia rapidă a parenchimului renal.

2. *NI prin obstacol pe calea urinară comună.* Obstacolul pe calea urinară joasă (comună) este similar din punct de vedere al consecinţelor funcţionale cu situaţia obstrucţiei ureterului unic, în ambele cazuri neexistînd posibilitatea unei supleări funcţionale. Obstrucţia implică, în aceste cazuri, o afectare profundă a funcţiei excretorii renale, cu perturbarea consecutivă a homeostaziei organismului.

Şi în această situaţie vom deosebi alternativele obstrucţiei complete sau incomplete.

a) *Obstrucţia completă* duce la oprirea oricărei emisiuni de urină (retenţia acută de urină).

În amonte apare hipertensiunea uretero-pielică cu constituirea unei uretero-hidronefroze bilaterale, consecutiv apărînd stază venoasă intrarenală şi hipertensiune intratubulară.

Leziunile anatomice constau în creşterea de volum a ambilor rinichi, care sînt destinşi de volum şi turgescenţi. Atmosfera renală este sediul unui edem important.

Microscopic se remarcă alterări difuze predominant corticale, cu afectare glomerulo-tubulară mai marcată la joncţiunea cortico-medulară. În plus, apar leziuni focale prin congestie pasivă cu degenerescenţă coloidă a citoplasmei celulelor tubulare şi zone infarctizate cu necroză mai mult sau mai puţin întinsă a epiteliului tubular proximal.

În medulară se remarcă leziuni grave de tip necrotic, începînd cu ziua a doua de obstrucţie totală, care duc fie la amputări papilare, fie la focare conglomerate de necroză în interiorul piramidelor, ce pot duce la dispariţia completă a acestor structuri în hidronefrozele acute (Sheehan şi Davis).

Toate aceste leziuni profunde permit invadarea parenchimului de către urina pielică sub presiune (reflux pielo-interstiţial).

Vasele sînt sediul unor alterări importante constînd în tromboze arteriale şi venoase sau/şi ruperea lamei elastice interne în artere, cu instalarea unei hialinoze a peretelui.

În hidronefroza prin obstrucție completă, presiunea pielică ajunge la 60 mmHg (Auvert), fiind întreținută de persistența filtrării glomerulare, urina drenînd prin retrodifuziune spre rinichi sau țesutul perirenal.

Presiunea exercitată direct asupra papilelor explică vidul celular din teritoriul cu necroză citolitică, alterarea fluxului sanguin local și amputările de papile.

Staza venoasă intrarenală induce leziuni focale corticale sau medulare cu caracter necrotic, importanța ei în patogenia leziunilor din hidronefroză fiind subliniată de similitudinea acestor leziuni cu cele din obstrucția totală de venă renală.

Cu timpul, presiunea din lumenul tubular se propagă în continuare retrograd, anulînd forțele de filtrare la nivelul membranei glomerulare.

b) *Obstrucția incompletă,* mai puțin spectaculoasă inițial datorită persistenței diurezei, duce totuși în timp la leziuni grave, distrugînd lent rinichiul.

Clinic, se remarcă tulburări de diureză, mai rar sub forma oliguriei și mai constant ca poliurie (uneori impresionantă — pînă la 5 l/zi). Adesea se asociază acidoza metabolică.

Edemele apar inconstant, iar HTA poate surveni prin diverse mecanisme, între care subliniem pe cel renovascular, prin compresia trunchiului primar sau a ramurilor arterei renale de către bazinetul mult ectaziat.

Diagnosticul nefritei interstițiale obstructive se bazează pe inventarul semnelor și simptomelor subiectiv: tulburări micționale (polachiurie, disurie, ezitare în micțiune, jet sărac, întrerupt, pierderi urinare postmicționale, urinare prin supraplin), tulburări de diureză (poliurie, oligurie), opsiurie, dureri lombare surde sau colicative.

La acestea se adaugă semnele clinice evocatoare culese prin: tușeul de prostată, cu evidențierea unui adenom sau a unei tumori dure, cu șanț median șters, sugestive pentru neoplasmul de prostată; tușeul vaginal; palparea suprapubiană cu evidențierea vezicii urinare mult destinse de volum (element care asociat „anuriei" pune diagnosticul retenției acute de urină); palparea nefromegaliei uni- sau bilaterale (rinichii fiind dureroși, în tensiune și sugerînd hidronefroza). Lombele sînt foarte sensibile la palpare și percuție (semnul Giordano pozitiv).

Datele de laborator pot fi utile în special cînd survine insuficiența renală. Toți pacienții prezentînd insuficiență renală inexplicabilă printr-o boală renală primară trebuie suspectați de uropatie obstructivă.

Gradul insuficienței renale va fi apreciat prin dozarea cataboliților azotați (creatinină, uree și acid uric). Este o greșeală să se încerce practicarea *clearance*-urilor în uropatia obstructivă, rezultatele fiind categoric eronate din cauza debitului de urină modificat. Aprecierea filtrării glomerulare se poate face totuși prin măsurarea ratei de dispariție din plasmă a Cr^{51} legat de EDTA din sîngele venos.

Următorul obiectiv al investigației în uropatia obstructivă este definirea contururilor anatomice ale rinichiului, ureterelor și vezicii.

Radiografia renală simplă poate evidenția calculi radioopaci pielici sau ureterali și eventuala mărire de volum a rinichiului supraiacent.

Urografia este testul morfofuncțional cel mai complex, definitoriu pentru diagnostic.

Succesul investigației depinde, în cazul insuficienței renale, în primul rînd de adecvarea dozei de substanță iodată și a ritmului de administrare a acesteia. Cînd fracția de filtrare este scăzută între 70 și 25 ml./min. se impune o doză dublă de substanță iodată (30—40 g).

Ca tehnici speciale se impun:

— urografia în perfuzie, a cărei indicație principală este insuficiența renală;

— clișeele tardive pînă la 24—48 de ore, ce evidențiază jena în evacuarea căilor și răsunetul în amonte;

— nefrotomografiile pentru precizia contururilor renale și a morfologiei emonctoriilor intrarenale;

— clișeele vezicale (pentru evidențierea „vezicii de luptă" a tumorilor, diverticulilor vezicali) și clișeele vezicale postmicționale pentru relevarea reziduului vezical;

— clișee permicționale pentru evidențierea obstacolului uretral.

Analiza filmelor urografice vizează următoarele aspecte:

— precizarea existenței (sau nu) a ambilor rinichi;

— aprecierea dimensiunilor și sublinierea eventualelor diferențe patologice (mai mult de 1,5 cm pe diametrul longitudinal);

— momentul apariției substanței de contrast în căi și aprecierea comparativă a acestui moment;

— evidențierea dilatațiilor pielo-caliceale;

— aprecierea indicelui parenchimatos (calice-margine);

— dilatațiile ureterale;

— deplasările mediane ale ureterelor (fibroză retroperitoneală, anevrisme aortice, tumori);

— reziduul postmicțional.

În rinichiul supraiacent obstrucției, substanța de contrast apare tardiv, dar se concentrează mai bine datorită scăderii diurezei osmotice per nefron, încetinirii fluxului fluidului urinar și creșterii reabsorbției apei din tubi.

Pielografia ascendentă se impune rareori, cînd nu se poate preciza urografic sediul obstrucției, pentru a indica intervenția chirurgicală. Riscul infectării unei hidronefroze aseptice este major.

Pielografia percutană anterogradă este indicată cînd cateterizarea ureterală este imposibilă. Pentru puncția translombară se folosește un ac de puncție renală măsura 20—22 sau un ac angiografic similar, ce se introduce în bazinet sub ghidaj fluoroscopic sau ultrasonic. Metoda are avantajul că permite recoltarea unui eșantion din urina pielică și dă posibilitatea lăsării, la acest nivel, a unui mic tub de dren.

În obstrucțiile funcționale, cinematografia dă informații valoroase asupra peristalticii și golirii ureterale.

Cistoscopia este importantă în tumorile prostatice, diverticulii sau calculii vezicali, mai ales în vederea evaluării unei eventuale patologii asociate unui adenom de prostată destinat intervenției chirurgicale.

Tratamentul uropatiei obstructive este dictat de complicațiile pe care le induce obstacolul urinar și, în special, de repercusiunile pe care acesta le are asupra funcției renale.

În funcţie de acest criteriu se deosebesc următoarele situaţii:

1. *NI obstructivă cu IRA* impune tratamentul urologic de urgenţă pentru ridicarea obstacolului, care este cu atît mai redutabil cu cît este mai sus situat şi mai ocluziv. Prezenţa infecţiilor urinare în obstrucţiile de tract înalt constituie o indicaţie chirurgicală de urgenţă, deoarece există riscul septicemiei cu germeni gramnegativi. Cînd starea clinico-biologică este profund alterată, se poate practica o diversiune temporară externă prin nefrostomie, ureterostomie, sau cateterizare ureterală, uretrală sau puncţie suprapubiană (în funcţie de sediul obstacolului), pînă la o reechilibrare a bolnavului care să permită intervenţia. Cea mai eficientă reechilibrare funcţională renală este reprezentată de hemodializă.

2. *NI obstructivă cu IRC*. În această situaţie, conduita este variabilă. Se impune un bilanţ al rezervelor funcţionale renale, al riscului operator în aceste condiţii şi al avantajului funcţional scontat prin intervenţie.

Infecţia supraadăugată, trenantă, cu alură gravă, de regulă fără răspuns la tratamentul antibiotic susţinut, reprezintă o indicaţie clară de ridicare a obstacolului, persistenţa obstrucţiei combinată cu infecţia putînd distruge rapid şi total rinichiul.

Dislocările prin cateterism retrograd ale calculilor ureterali pot reuşi uneori; dacă manevra nu a avut succes, infecţia se produce cu certitudine şi, în această situaţie, se impune ca intervenţia chirurgicală să urmeze imediat tentativei instrumentale nereuşite.

În pionefroze, cînd rinichiul este total compromis şi irecuperabil, se va practica nefrectomia, mai ales dacă rinichiul restant poate fi şi el implicat în procesul infecţios sau obstructiv.

3. *NI obstructivă fără IR*. În această situaţie, decizia chirurgicală trebuie temperată iniţial, pînă cînd se stabileşte natura obstacolului şi gradul obstrucţiei, toleranţa clinică, modificările radiologice, grosimea parenchimului renal etc.

Apariţia durerilor lombare vii, instalarea rapid progresivă a hidronefrozei, subţierea parenchimului renal sau instalarea bruscă a unei HTA impun intervenţie chirurgicală de urgenţă.

Postoperator se poate instala o poliurie masivă (diureza postobstructivă) cu urini bogate în NaCl (natriureză), dar cu hipotonie marcată. În parte, această diureză este provocată prin mecanism osmotic de ureea reţinută în faza de insuficienţă renală acută. Pentru explicarea producerii ei a fost incriminată şi reabsorbţia tubulară distală profund afectată de presiunea tubulară crescută secundar obstrucţiei, factorul natriuretic (Wardener), sau pur şi simplu încărcarea iatrogenă intempestivă cu lichide în perioada oligurică pentru „a se forţa diureza".

Pentru evitarea dezechilibrelor funcţionale renale, în această fază se impune completarea pierderilor urinare în proporţie de minimum 2/3.

NEFROPATIILE INTERSTIŢIALE DE CAUZĂ MEDICALĂ

Aceste nefropatii sînt de patru categorii: infecţioase, toxic-medicamentoase, metabolice şi imunologice.

NEFROPATIILE INTERSTIŢIALE INFECŢIOASE (PIELONEFRITELE)

În această grupă sînt incluse acele nefropatii interstiţiale care au ca agent etiologic un factor infecţios (microbian) şi care presupun atingerea concomitentă a bazinetului. Ele se pot produce fie pe cale ascendentă (pielonefrita ascendentă), fie pe cale hematogenă (pielonefrita descendentă), pot fi unilaterale sau bilaterale, iar din punct de vedere evolutiv, acute sau cronice.

Întrucît infecţia urinară reprezintă elementul de bază al acestor nefropatii, vom prezenta unele date generale privind agenţii infecţioşi şi mecanismele de acţiune a acestora.

INFECŢIA URINARĂ

Generalități. Termenul de infecție urinară constituie un concept de largă accepțiune care, însă, este grevat de inconvenientul impreciziei. Ea înseamnă de fapt eliminarea de germeni în urină, fără a se preciza originea lor și cauza infecției. Sub această denumire se poate ascunde o foarte variată gamă de localizări ale infecției, de la diferitele segmente ale epiteliului tractului urinar pînă la parenchimul renal. Termenul desemnează în general toate stările în care se pun în evidență germeni în căile urinare deasupra sfincterului vezical, nu însă și cele în care infecția este localizată numai la uretră. Rezultă deci că în cadrul infecției urinare pot fi incluse manifestări clinice diverse, de la banala cistită pînă la pielonefrită sau pionefroză. Pielonefrita (nefropatia interstițială bacteriană) este redutabilă prin alura severă în faza acută, cît și prin evoluția sa spre insuficiență renală cronică. Statisticile EDTA stabilesc că 22% din IRC au drept cauză pielonefritele cronice.

Incidența mare a infecțiilor urinare în clinică fusese subliniată încă din 1928 de Glisson. Autorii moderni clasează aceste infecții pe locul doi după cele ale tractului respirator sau chiar pe primul loc în cadrul infecțiilor generale (Wildbolz).

Între anii 1950—1960, o serie de examene necroptice practicate sistematic relevă prezența în proporție însemnată a unor leziuni sugestive pentru pielonefrita cronică la un număr important de cazuri care nu prezentaseră în timpul vieții o simptomatologie sugestivă pentru vreo afecțiune renală. Această observație atrage atenția asupra caracterului latent și tăcut al evoluției infecțiilor urinare și lărgește mult sfera de înțelegere a acestor boli, dincolo de granițele clinicii.

Elementul fundamental care permite diagnosticul de infecție urinară este prezența unui număr semnificativ de microorganisme în urină.

Kass a introdus, în 1956, noțiunea de *bacteriurie semnificativă,* concept operațional ce permite diagnosticarea cu precizie a infecției urinare, cînd numărul germenilor din urină depășește 100 000/ml.

Autori mai recenți acordă acestui concept mai mult o valoare epidemiologică, fără relevanță certă pentru fiecare caz și consideră că un număr de germeni peste 100 000/ml urină poate constitui o indicație dar nu o dovadă pentru existența unei infecții urinare (Maskell, 1982).

Cînd numărul de germeni este de sub 10 000/ml se poate infirma infecția urinară, bacteriuria fiind în acest caz datorată contaminării.

Valorile situate între 10 000 și 100 000 germeni/ml sînt suspecte și cer pentru edificare uroculturi repetate.

Justețea rezultatelor analizei bacteriologice a urinelor depinde în cea mai mare măsură de modul de recoltare, de manipularea eșantionului (probei) și de acuratețea metodei de examinare.

În practică se utilizează trei metode de recoltare a urinei pentru urocultură:

a) Procedeul cel mai larg utilizat este recoltarea unei *probe de urină emisă spontan din mijlocul jetului urinar (midstream specimen)*. Se preferă urina de dimineață sau dintr-o micțiune survenind la minim 6 ore de la precedenta, pentru a permite germenilor existenți să se multiplice în urina vezicală.

Recoltarea trebuie precedată de o toaletă foarte riguroasă a perineului, a vulvei și a vestibulului vaginal la femeie și a glandului la bărbat, pentru a îndepărta germenii din aceste zone, ei putînd contamina urina recoltată.

Rațiunea recoltării din mijlocul jetului constă în aceea că prima parte a jetului urinar are ca rol spălarea mecanică a uretrei de germenii care o colonizează în mod normal. Este important ca eprubeta colectoare să nu fie atinsă de tegumente în timpul micțiunii.

b) O altă metodă larg utilizată în trecut, fidelă pentru diagnostic dar grevată de riscul inducerii iatrogene a unei infecții, este cea a sondajului vezical. Metoda este astăzi părăsită din acest considerent pentru cazurile banale, nefiind utilizată decît cu ocazia unui cateterism care se impune pentru alte motive.

c) O metodă de diagnostic cert, care capătă tot mai mulți adepți, este cea a puncției vezicale suprapubiene. Avînd în vedere totuși dezagrementul pentru pacient, metoda nu s-a generalizat și este rezervată cazurilor speciale (bolnavi obezi, cu stare igienică precară, necooperanți, prezentînd infecții uretrale sau prostatice sau copii de vîrstă mică).

După administrarea a circa 500 ml lichide, urmată de administrarea a 20 mg Furosemid, se practică puncția la 2—3 cm deasupra simfizei pubiene, pe linia mediană, cu condiția ca percutoriu și palpatoriu să se localizeze vezica.

Această metodă, corect efectuată, este de o acuratețe maximă. Este de menționat faptul că, în cazul utilizării acestei metode, infecția urinară este diagnosticată chiar și în prezența numai a cîtorva mii de germeni (urina vezicală fiind în mod normal abacteriană).

Proba recoltată va fi imediat analizată și însămînțată pe medii de cultură, deoarece, lăsînd-o la temperatura camerei mai mult de o oră, ea se poate contamina cu flora ambiantă. Dacă nu este posibilă însămînțarea imediată, urina va fi conservată timp de maxim 24 de ore la 4—8°C, peste această perioadă apărînd modificări cantitative și calitative ale florei urinare.

Metodele cele mai utilizate pentru urocultură sînt:

a) metoda diluției în plăci;
b) metoda anselor calibrate;
c) metoda uricult.

Rezultate fals negative pot apărea în următoarele situații:

— cînd pacientul este sub terapie antimicrobiană;
— în pielonefrita hematogenă în fază timpurie;

— cînd focarul generator de germeni este izolat de fluxul urinar (obstrucție urinară totală);

— după administrarea unor cantități mari de fluide care modifică concentrația germenilor în urină;

— în situația unui pH urinar scăzut, osmolaritate urinară crescută sau concentrație înaltă de uree.

Rezultate fals pozitive apar în cazul unei recoltări incorecte.

Se afirmă că o urocultură pozitivă definește infecția în proporție de 80%, două uroculturi succesive pozitive în 95% din cazuri, iar trei oferă aproape certitudinea (99%).

Confirmarea bacteriologică a infecției urinare nu este totuși decît un prim pas spre diagnostic, aportul anamnezei, examenului clinic și al celorlalte investigații paraclinice fiind necesar pentru orientarea ulterioară, întrucît termenul de infecție urinară acoperă o serie de afecțiuni, de la infecția urinară necomplicată a femeii tinere pînă la pielonefrita septică a bolnavului cu litiază.

Epidemiologia bacteriuriei și a pielonefritelor. Pielonefrita constituind, în accepția clasică, una din formele cele mai frecvente ale nefropatiilor interstițiale, este greu de definit sub aspect epidemiologic datorită dificultăților de diagnostic. Criteriul histopatologic, constituit de puncția bioptică, deși util, nu are în nefropatiile interstițiale aceeași valoare cu cel din nefropatiile glomerulare, datorită caracterului parcelar al leziunilor, de aici provenind riscul unor rezultate neconcludente.

Bacteriuria reprezintă, în schimb, un criteriu mai sigur și mai ușor de cercetat, datele acumulate în acest domeniu permițînd concluzii statistice:

— În primul an de viață, bacteriuria este dominantă la băieți (datorită unei frecvențe crescute a malformațiilor de tract urinar), fiind de circa 1% față de 0,5% la fetițe (Abbot) sau, după Windberg, de 2,7%.

— La școlari, se remarcă o inversare a proporțiilor: 1,2% la fete și 0,03% la băieți (Kunin și colab.).

— Bacteriuria la fete crește la pubertate, ajungînd ca la vîrsta procreației să fie prezentă la 3% din populația feminină generală asimptomatică.

— Femeile măritate au o bacteriurie semnificativ crescută față de cele necăsătorite (ceea ce subliniază importanța raporturilor sexuale în producerea infecțiilor urinare).

— La gravide bacteriuria este întîlnită în 7% din cazuri, 30% din femeile însărcinate, cu bacteriurie asimptomatică în trimestrul întîi, putînd face în cursul sarcinii unul sau mai multe episoade de pielonefrită acută (Kass).

— 15% din femeile vîrstnice sub 70 de ani și 20% din cele peste 70 de ani prezintă bacteriurie.

— La vîrste similare, bărbații prezintă bacteriurie în proporție de 70% și respectiv 15%, la aceasta contribuind uropatia obstructivă prin adenom de prostată (Kaits și Williams).

— Peste 85 de ani, 14% din bărbați și 30% din femei au bacteriurie (Hagenfeldt).

Relațiile dintre infecția urinară și pielonefrite sînt variate:

— Infecția urinară poate fi într-un context de cauze ultima cauză a unei pielonefrite.

— O infecție urinară poate fi pe de altă parte provocată de o pielonefrită cronică, prin germeni eliminați din rinichi.

— Infecția urinară poate fi prezentă fără o afectare renală și unele studii au arătat că chiar după 10—15 ani de evoluție nu se constată o înrăutățire a funcției renale. Apare deci evident faptul că infecția renală singură nu duce obligatoriu la pielonefrită (9a).

Etiologie. Din tractul urinar au fost izolați următorii germeni:

— Bacili gramnegativi: *Escherichia coli, Proteus (vulgaris, morgagni, mirabilis, rettgeri), Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa, Aerobacter, Acromobacter, Serratia, Providencia;*

— *Streptococcus faecalis;*

— *Staphylococcus auraeus;*

— *Staphylococcus albus (S. epidermidis);*

— Bacterii anaerobe: *Actinomyces, Bacteroides, Clostridium perfringens, Fusobacterium;*

— *Brucella;*

— *Mycoplasma tuberculosis;*

— Fungi și spori: *Candida albicans, Histoplasma, Blastomyces, Torulopsis glabrata, Coccidium;*

— Virusuri: Adenovirus tip 11.

— *Mycoplasma;*

— *Chlamydia.*

E. Coli reprezintă cel mai frecvent germen izolat în uroculturi, comun în general infecțiilor necomplicate de tract urinar (aproximativ 90%). *Klebsiella, Pseudomonas, Proteus, Enterobacter, Serratia, Providencia* apar în infecțiile complicate, la pacienți cu calculi, leziuni obstructive sau cateterisme repetate. Acești microbi sînt prezenți în general în infecțiile recurente.

B. Proteus secretă urează ce desface ureea, cu eliberare de amoniac, care duce la alcalinizarea urinilor, favorizînd precipitarea sărurilor și formarea calculilor. Proteusul provoacă o pielonefrită severă cu evoluție rapidă. Infecția cronică duce la litogeneză în peste 10% din cazuri.

Germenii care conțin urează sînt:

— *Proteus (mirabilis, morgagni, vulgaris);*

— *Staphylococcus epidermidis;*

— *Klebsiella;*

— *Pseudomonas;*

— *E. coli.*

Klebsiella, prin producerea de polizaharide și mucine, creează condiții favorizante litogenezei, fiind de obicei mai frecventă la cei cu litiază.

Cocii grampozitivi joacă în infecția urinară un rol mult mai mic decît cei gramnegativi.

— Enterococii, în infecția experimentală la șobolani, dau o afectare renală mai puțin marcată, fiind însă responsabili de infecțiile de lungă durată.

— Stafilococul alb *(epidermidis, saprophiticus)* este un germen ureazopozitiv și coagulazonegativ care apare de obicei în infecții mixte, la litiazici sau la pacienți care au suferit manevre instrumentale. Este un germen obișnuit al florei uretrale cu virulență scăzută. La femeile cu infecții urinare el este întîlnit ca frecvență al doilea după *E. coli.*

Stafilococul auriu, mai rar întîlnit în practică, denotă infecții severe induse prin însămînțări hematogene din cadrul bacteriemiilor sau septicemiilor.

— Anaerobii colonizează urina în condiții patologice grave, în asociere cu tumorile necrotice, fistulele colo-vezicale sau în situația sondajului *à demeure*.

Patogenitatea anaerobilor în absența anomaliilor de tract urinar nu a fost stabilită.

Bacilul tuberculos dă însămînțări renale pe cale hematogenă, producînd o pielonefrită progresivă ce începe printr-o mică leziune în parenchim (de obicei ulcerarea unui calice minor) cu extensie ulterioară pînă la pionefroză.

Fungii și sporii au fost studiați de Randall și colab., care au demonstrat posibilitatea diseminării hematogene cu cantonare la nivelul tubilor, capilarelor glomerulare și vaselor postglomerulare, cu formare de abcese. Afectarea renală a fost citată în: candidioză, nocardioză, aspergiloză, blastomicoză, coccidiomicoză, criptococoză, histoplasmoză, mucormicoză.

Virusurile au un rol discutabil în infecția urinară. Teoretic există posibilitatea diseminării hematogene a unor agenți virali ce produc viremii (v. rujeolei, v. urlian, *Coxsackie*).

Autorii japonezi au descris cistita hemoragică cauzată de adenovirusuri.

Rolul virusurilor este considerat ca permisiv pentru grefarea infecției bacteriene ulterioare.

Infecțiile mixte cu mai mulți germeni trebuie atribuite de regulă unor impurități, deoarece numai rareori în urină se găsesc mai mulți germeni patogeni.

Patogenia infecției renale și a pielonefritei trebuie analizată prin prisma interferenței a trei factori fundamentali:

A. Germenul.

B. Particularitățile receptive ale rinichiului și tractului urinar față de infecție.

C. Organismul gazdă.

A. Analiza germenilor cauzali. 1. *Sursa infecției* poate fi extrem de variată. *E. coli* este cel mai frecvent germen implicat în infecția urinară, în special prin intermediul florei ce colonizează perineul, vestibulul vaginal și tegumentele periuretrale la femeie și glandul la bărbat. Uretra distală este în mod normal colonizată cu difteroizi, specii streptococice și stafilococice, dar nu și cu bacili enterici gramnegativi, responsabili de obicei de infecțiile tractului urinar.

La femei, la care predispoziția spre cistită este bine cunoscută, microorganismele gramnegative enterice colonizează introitusul vaginal, zona periuretrală și meatul uretral. Factorii predispozanți ai colonizării uretrale cu coliformi nu sînt încă elucidați, dar se pare că lipsa anticorpilor locali constituie un factor permisiv.

Interacțiunea cauzală dintre infecția renală și afecțiunile digestive capătă, prin frecvența și importanța ei în practica medicală, semnificația de sindrom entero-renal. Dismicrobismul intestinal exacerbat în acutizările enterocolitice, constipația rebelă, colonul spastic, megadolicocolonul corelează frecvent cu infecțiile de tract urinar (sindromul entero-renal Heitz-Boyer).

Un focar infecțios biliar, asociat infecțiilor enterale și renale, sugerează circulația colibacilului între aceste trei organe, constituind sindromul entero-bilio-renal.

Foarte frecvent sînt implicate în patogenia infecției urinare și focarele utero-anexiale (anexite, metroanexite, perimetrite etc.).

Orice focar infecțios din organism, situat la distanță, poate fi cauza bacteriemiei și a însămînțării renale.

2. *Căile de propagare a infecției renale.* În 1955, Besson, corelînd datele clinice și experimentale acumulate anterior, admite existența a trei căi posibile de propagare a infecției urinare:

a) calea ascendentă (retrogradă);

b) calea hematogenă;

c) calea limfatică.

a) *Calea ascendentă* constituie modalitatea cea mai frecventă de producere a infecției renale.

Factorii care susțin acest mecanism sînt:

— identitatea germenilor care infectează urina cu germenii ce colonizează intestinul, perineul, vestibulul vaginal și uretra anterioară (identitatea dintre *E. coli* fecal izolat în coprocultură și *E. coli* din urocultură);

— evidențierea experimentală a faptului că bacteriile vii, motile, sînt capabile să ascensioneze pe o coloană fluidă în mișcare, cînd debitul urinar scade sub 2,5 ml/min;

— punerea în evidență a refluxului vezico-ureteral și pielo-renal (pielo-venos, pielo-limfatic, pielo-canalicular) și corelarea lor cu frecvența infecțiilor urinare înalte.

În afara ascensiunii intracanaliculare a germenilor există și posibilitatea propagării din aproape în aproape a infecției prin țesutul lax pericanalicular.

b) *Calea hematogenă* este mai rar întîlnită în practică, fiind citată mai ales pentru *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis* și infecțiile fungice (infecția cu *Candida* poate interveni însă și pe cale ascendentă).

De obicei, însămînțările renale cu germeni gramnegativi nu apar pe cale hematogenă, dar nu este exclusă posibilitatea unei bacteriemii avînd ca sursă tractul urinar inferior, mai ales după manevre instrumentale. Experimental s-a demonstrat că obstrucția ureterală mărește susceptibilitatea rinichiului la infecția pe cale hematogenă.

La 24—48 de ore de la bacteriemie, infecția renală poate deveni manifestă. Leziunile pot apărea în medulară sau în corticală în funcție de germenul cauzal. Rațiunea acestor diferențe nu este încă elucidată.

La 3—7 zile de la infecție, leziunile renale extinse sînt aproape identice pentru toate modelele experimentale. Se pot observa abcese, focare de inflamație acută, distrucții de tubi, tubi obstruați cu leucocite și cilindri și leziuni minime ale glomerulilor și vaselor. Dispoziția triunghiulară „în pană" cu vîrful spre papilele renale, aspect recunoscut și în clinica umană, este probabil o consecință a răspîndirii infecției prin tubi. Ruptura abceselor în tubi sau în cortex duce la răspîndirea infecției.

Modificările fluxului sanguin, ce intervin în aceste condiții în corticală, pot avea un rol important în difuzarea infecției.

Factorul esențial în infecția hematogenă a rinichiului îl constituie compromiterea drenajului venos, ca rezultat al inflamației medulare, urmată tardiv de degenerarea secundară și fibroza interstițială progresivă.

c) *Calea limfatică* — mai puțin identificabilă în clinică — este totuși susținută de cîteva dovezi experimentale:

— anatomic, au fost evidențiate legături limfatice între intestin și rinichi, mai ales între apendice, cec și rinichiul drept;

— apariția chiluriei în obstrucțiile limfatice relevă, de asemenea, existența acestei căi și rolul ei în drenajul renal.

Calea limfatică poate interveni ca un factor adjuvant în infecția retrogradă, prin propagarea germenilor pe căi limfatice periuretrale.

3. *Virulența bacteriană.* Localizarea germenilor în rinichi depinde de nefropatogenicitatea lor, care este în funcție de specie (stafilococul coagulazopozitiv este unicul germen care lezează în mod direct rinichiul), de virulența germenului (în raport cu motilitatea și capacitatea sa de metabolizare a ureei) și de timpul de supraviețuire în rinichi. În acest sens comportamentul germenilor este variabil. *E. coli* se localizează în rinichi fără bacteriemie, stafilococul și pneumococul produc septicemii cu localizări pluriviscerale (inclusiv renale), streptococul se localizează foarte rar în rinichi și numai în condiții de septicemie, iar enterococul are un comportament variabil.

Pe baza cercetărilor efectuate se poate afirma că factorii ce țin de germenii microbieni sînt următorii:

— *capacitatea de creștere în urină a germenilor.* Germenii care au același mediu de viață, cum sînt bacteriile anaerobe și germenii coliformi din interstițiu și urină, se deosebesc între ei în privința capacității de a se multiplica în urină. Anaerobii dispun de o capacitate mai mică de multiplicare în urină decît *E. coli,* ceea ce ar explica raritatea pielonefritelor cu anaerobi. Și pentru *E. coli* s-au descris grade diferite de virulență, în funcție de abilitatea germenului de a se multiplica în urină, existînd serotipuri mai virulente care produc mai frecvent pielonefrită;

— *rezistența la fagocitoză* este legată, se pare, de existența capsulei microbiene, germenii capsulați *(Klebsiella, E. coli)* fiind mai virulenți.

Prezența antigenului capsular K la *E. coli* a fost corelată cu rezistența la fagocitoză și cu patogenicitatea pentru rinichi;

— *rezistența la activitatea bactericidă a serului.* Cercetările au arătat că serotipurile de *E. coli* (01, 06, 04, 075), care sînt prevalente la pacienții cu bacteriurie, au rezistența crescută la activitatea bactericidă a serului, spre deosebire de alte serotipuri de *E. coli,* care au o rezistență mai redusă la activitatea bactericidă și produc mai rar bacteriurie;

— *serotipurile O.* S-a constatat că puține serotipuri de *E. coli* se întîlnesc la bolnavii cu bacteriurie, majoritatea aparținînd serotipului O. În cadrul acestor serotipuri unele sușe microbiene, care aparțin grupelor 04, 06, 050, sînt virulente. Această capacitate a fost corelată cu bogăția de antigen lipopolizaharidic O a acestor sușe de *E. coli.* S-a constatat că și aspectul exterior neted sau rugos al tipurilor de *E. coli* se corelează cu virulența, cele netede fiind mai virulente;

— *serotipurile K.* Tipurile de *E. coli* care posedă antigen capsular K sînt mai virulente şi mai patogene pentru rinichi, datorită rezistenţei lor la fagocitoză şi la activitatea bactericidă a serului;

— *bacteriocinele.* Germenii capabili să producă anumite substanţe cu proprietăţi asemănătoare antibioticelor (bacteriocine) au o capacitate crescută de a produce infecţii hematogene. Explicaţia asocierii virulenţei cu producerea de bacteriocine este încă neelucidată;

— *toleranţa imună.* S-a observat că, în infecţiile urinare la copii, există o toleranţă imună faţă de antigenul K al *E. coli,* virulenţa unor asemenea tipuri de *E. coli* explicîndu-se prin capacitatea antigenului capsular de a produce toleranţă imună.

B. Particularităţile receptive ale rinichiului şi tractului urinar faţă de infecţie. 1. *Rinichiul* contribuie, printr-o serie de *particularităţi morfofuncţionale* de ordin fiziologic sau patologic, la receptarea infecţiei.

Dintre particularităţile fiziologice citătm:

— vascularizaţia renală abundentă (4 ml sînge/g ţesut/min) ce permite un tranzit bacterian important în cazul bacteriemiilor;

— absenţa sistemului reticulo-histiocitar renal;

— hipertonicitatea medularei renale ce inhibă migrarea leucocitelor, fagocitoza şi activarea complementului (C4);

— imaturitatea nefronilor (la sugari);

— eliminarea în urină a unor substanţe cu rol nutritiv, ca de exemplu glucoza, ce constituie un mediu de cultură excelent pentru germeni. Experimental s-a demonstrat că la fiecare 45 de minute, populaţia bacteriană din urină se dublează.

Predispoziţiile pentru infecţii ale rinichiului pot fi *genetice* sau *dobîndite.*

Predispoziţiile congenitale cele mai importante sînt: displazia sau imaturitatea nefronilor, anomaliile sistemului colector, disectazia pieloureterală, prezenţa vaselor aberante, dilataţia chistică a ureterului.

Dintre *predispoziţiile ereditare* amintim polichistoza renală şi rinichiul în potcoavă.

Particularităţile dobîndite funcţionale sau structurale mai importante, ce facilitează infecţia, sînt:

a) funcţionale:

— tulburările hemodinamice;

— refluxul vezico-ureteral şi pielo-caliceal;

— concentraţia crescută şi aciditatea scăzută a urinii;

— excreţia unor substanţe din urină (glucoza).

b) structurale:

— obstrucţia căilor urinare, hidronefroza;

— nefropatiile asociate (glomerulonefrita, afecţiunile vasculare, nefropatia medicamentoasă).

c) tulburările urinare extrinseci:

— traumatisme;

— corpi străini;

— tumori;

— periureterită;

— liposcleroză peritoneală;

— compresiune prin uter gravid.

d) tulburări *induse biochimic:*
- nefrocalcinoză;
- gută;
- kaliopenie;
- tulburări hormonale.

2. *Factori favorizanți ai infecției ce țin de tractul urinar. Uretra* este mai scurtă și cu lumen mai larg la femei, avînd meatul situat într-o zonă populară de o abundentă floră gramnegativă. Această particularitate anatomică explică incidența net crescută a bacteriuriei și a pielonefritei la femei față de bărbați.

S-a demonstrat că bacteriile pot pătrunde prin uretră în vezică în timpul micțiunii, mai ales dacă există un flux turbulent sau jetul urinar este stopat brusc, în această situație cele 2/3 proximale ale uretrei devenind continue cu vezica (Hinman).

Activitatea sexuală favorizează un pasaj important al germenilor spre vezică — via uretră —, ceea ce explică incidența postmaritală crescută a infecțiilor urinare la femei.

Eforturile fizice, tusea, strănutul pot de asemenea favoriza ascensiunea germenilor uretrali în vezică.

Spre deosebire de femei, la bărbați, uretra este sterilă în cele 2/3 posterioare. În mod suplimentar, la bărbați intervine și acțiunea antibacteriană a fluidului prostatic.

Mucoasa vezicală are un rol important în sterilizarea urinelor, printr-un mecanism imunologic local de apărare, încă incomplet elucidat, care se distinge net de factorii hidrokinetici și de *clearance*-ul bacterian.

Micțiunea, atunci cînd realizează o golire completă și eficientă a vezicii, constituie un mijloc de spălare mecanică. Reziduul vezical constituie un factor de perpetuare a infecției și face deseori insuficientă terapia.

Valva vezico-ureterală este considerată o supapă ce împiedică refluxul vezico-ureteral în timpul micțiunii.

Depășirea acestor mecanisme locale de apărare permite colonizarea bacteriană a structurilor supraiacente (ureter și bazinet).

Boyarsky și Labay remarcă faptul că prin colonizarea bacteriană a tractului urinar se inhibă peristaltica ureterală și se compromite funcționalitatea joncțiunii pielo-ureterale, ceea ce favorizează staza urinară și închide un cerc vicios, avînd drept consecință creșterea infecției.

Din bazinet, prin stază și hipertensiune pielică infecția poate difuza spre rinichi prin reflux pielo-venos, pielo-limfatic și pielo-canalicular.

Zona cea mai vulnerabilă la infecție din parenchimul renal este medulara. Această susceptibilitate crescută își găsește explicația în hiperosmolaritate, fluxul sanguin mai redus față de corticală și producerea locală de ioni NH_4 — factori ce contribuie la deprimarea fagocitozei locale și inhibiția activității complementului.

Experimental, s-a demonstrat că este suficientă injectarea în medulară a 10 germeni pentru a induce o pielonefrită acută, spre deosebire de corticală, unde este necesară introducerea a 100 000 germeni pentru a provoca aceeași boală.

Din medulară, infecția difuzează spre corticală realizînd, în absența obstrucției, aspectul clasic, triunghiular, de propagare a leziunilor. Vindecarea se face prin cicatrice fibroase, retractile, realizîndu-se depresia suprafeței rinichiului.

Tulburările fiziopatologice renale ce apar în această fază sînt constituite de scăderea puterii de concentrare maxime, glomerulii din zona infectată devenind nefuncționali.

Lichidul prostatic și seminal exercită o importantă acțiune bactericidă și împreună cu condițiile anatomice ale uretrei la bărbat ar explica incidența mai redusă a infecțiilor urinare la acesta.

Anticorpii locali și imunoglobulinele urinare. Uroepiteliul posedă celule formatoare de anticorpi. Răspunsul anticorpic este prezent în special în rinichi, dar a fost depistat, cu o intensitate mai redusă, și în structurile tractului urinar inferior. Imunoglobulinele depistate în urină sînt parțial produse în rinichi și tractul urinar, dar au cu certitudine și o proveniență sistemică (Hanson și Tan).

Miller și North au găsit IgG și IgM specifice în urina animalelor cu pielonefrită și au demonstrat producerea locală a acestora.

Anticorpii de suprafață au fost evidențiați la pacienții cu infecții renale dar nu și la cei cu infecții de tract urinar inferior.

C. Organismul gazdă. Reactivitatea generală a organismului modulează răspunsul rinichiului la infecție. Astfel se explică particularitățile de răspuns ale diferitelor organisme la același stimul infecțios cu tropism renal.

Există o serie de circumstanțe favorizante ale receptivității la infecție, cum sînt: debilitatea generală, carențele proteice sau vitaminice, denutriția, sindromul nefrotic cu hipogamaglobulinemie, bolile consumptive, deshidratarea etc., care, în general, interferează cu sistemul imunologic de apărare a organismului.

Cercetări din ultimii ani încearcă să descifreze modul în care apărarea imunitară intervine în infecția urinară.

Acțiunea bactericidă a serului și anticorpii umorali. S-a observat în cursul pielonefritei experimentale cu *E. coli* că răspunsul umoral în anticorpi este, inițial, predominant cu anticorpi din clasa IgM, ulterior dominînd cei din clasa IgG. În cursul reinfecției cu același germene sau cu alți germeni cu structură antigenică similară, răspunsul imunitar este reprezentat de anticorpi din clasa IgG.

S-a observat la copiii în vîrstă de pînă la 2 ani cu infecții urinare cronice un nivel scăzut de anticorpi IgM în ser.

Pe de altă parte, s-a constatat că imunizările active sau pasive cu diverse tipuri de antigeni și anticorpi exercită un efect protectiv în cursul pielonefritei ascendente experimentale, dacă în cursul producerii acesteia a existat o fază bacteriemică. Unii cercetători nu au reușit să reproducă aceste experiențe.

Și în infecțiile bacteriene de la nivelul vezicii urinare și prostatei există un titru crescut de anticorpi serici împotriva germenului care le-a provocat, izolat din urină.

Kalmanson și colab. arată că există o scădere cu circa 1/3 a activității bactericide a serului la bolnavii cu infecții renale, față de activitatea serurilor normale. Kaarsala și Kasanen au găsit la pacienții cu pielonefrită o reducere a sintezei anticorpice după vaccinarea T.A.B.

Taylor a izolat la pacienţii cu infecţie renală un factor bactericid specific pentru organisme omoloage (07s globulină), a cărui prezenţă joacă rolul unor anticorpi blocanţi.

Alte studii experimentale au căutat să precizeze rolul rinichiului şi a căilor urinare în producerea locală de anticorpi şi să stabilească corelaţii între sediul infecţiei şi răspunsul local în anticorpi.

S-a observat că în infecţiile localizate în rinichi există un număr crescut de celule producătoare de anticorpi şi că acest număr este mai redus în cazurile de infecţii urinare joase.

Anticorpii prezenţi în urină erau din clasa IgG şi se corelau cu nivelurile înalte de anticorpi din ser. Anticorpii din urină, unii din clasa IgG, alţii din clasa IgM, au fost consideraţi a fi specifici urinii şi ar fi produşi local.

S-a arătat că în infecţiile urinare localizate în parenchimul renal, urina conţine bacterii care au la suprafaţă anticorpi produşi local, pe cînd în infecţiile urinare joase nu se observă acest fenomen. Această constatare a servit drept bază pentru teste de laborator care să folosească identificarea sediului infecţiei urinare, dar, recent, s-au observat bacterii cu anticorpi pe suprafaţa membranei şi în prostată. Constatarea unui nivel înalt de gamaglobuline în urina pacienţilor cu pielonefrită cronică, spre deosebire de urina pacienţilor cu alte boli renale, a servit un timp ca test de diagnostic al acestei afecţiuni. Cum gamaglobulinele crescute în urină se găsesc şi în alte boli renale neinfecţioase, importanţa lor diagnostică a scăzut.

Datorită condiţiilor deosebite din medulara renală (osmolaritate crescută, pH modificat, activitate a complementului scăzută), *fagocitoza* pare a nu fi la fel de eficientă în parenchimul renal ca în alte zone ale organismului.

Factorii predispozanţi ai infecţiei urinare.

1. *Refluxul vezico-ureteral* este un factor observat adesea în copilărie, cu incidenţă familială crescută, determinat de insuficienta dezvoltare a joncţiunii vezico-ureterale. Refluxul se manifestă în timpul micţiunii sau în toate celelalte circumstanţe de creştere a presiunii intravezicale (efort, tuse, strănut. defecaţie etc.).

Clinic, se traduce prin jenă lombară în timpul micţiunii. Datorită lui, se acumulează în vezică un volum rezidual care poate perpetua infecţia.

Entitatea nosologică constînd în consecinţele renale ale refluxului vezico-ureteral a fost denumită *nefropatie de reflux*. Deseori, aşa-numita pielonefrită abacteriană fără istoric de infecţie, conducînd la leziuni scleroase şi hipotrofie renală, poate fi consecinţa nefropatiei de reflux fără infecţie bacteriană asociată. De obicei, însă, refluxul induce infecţii urinare recurente, acţiunea conjugată a acestor doi factori conducînd la pielonefrita cronică activă. Un reflux moderat poate fi însă cauzat şi deci precedat de însăşi infecţia urinară care afectează funcţionalitatea joncţiunii uretero-vezicale şi pielo-ureterale. Deseori, tratamentul antibiotic eficace rezolvă refluxul.

Rolleston şi Dadson au arătat că la copii şi femei, presiunile datorate refluxului produc cicatrice renale chiar în absenţa infecţiei, cu condiţia să nu fie suficient de important pentru a produce reflux pielo-tubular.

Experimental, la șobolan, refluxul cu soluții sterile produce cicatrice, care însă nu antrenează decît o fibroză interstițială minimă, fără infiltrat inflamator, spre deosebire de leziunile provocate prin reflux cu *E. coli*, care are ca urmare cicatrice profunde cu fibroză interstițială densă și infiltrate inflamatorii.

S-a observat că microorganismele injectate pe cale i.v. se multiplică în rinichii anterior lezați de reflux. Refluxul poate fi cauza întîrzierii creșterii rinichiului la copii, iar antigenul O din *E. coli* (endotoxină) împiedică dezvoltarea hipertrofiei compensatorii.

Efectul pare a nu fi specific numai pentru rinichi, copiii bacteriurici sau cei născuți din mame cu bacteriurie avînd o talie mai mică.

2. *Obstrucția tractului urinar* este un factor de importanță capitală, generînd așa-numita uropatie obstructivă, a cărei frecvență în practică este covîrșitoare. Studiile necroptice relevă că pielonefritele obstructive sînt de circa 12 ori mai frecvente decît cele neobstructive.

Obstrucția la orice nivel al tractului urinar, completă sau incompletă, generează *stază* și anulează mecanismul fiziologic de spălare mecanică, creînd condițiile locale favorizante colonizării și înmulțirii germenilor.

Ecuația obstrucție — stază — infecție — litogeneză a devenit clasică.

Factorii generatori ai obstrucției, funcționali sau mecanici, au fost enumerați anterior. Relevăm rolul calculilor în inducerea sau întreținerea infecției prin: mecanismul obstructiv, crearea unui *locus minoris resistentiae*, cantonarea germenilor în zona calculului, rezistența la tratament antimicrobian de care sînt responsabili.

3. *Sarcina* se complică în 7—15% din cazuri cu infecție urinară. În ciuda reputației de benignitate, orice bacteriurie, chiar asimptomatică, survenită la gravide, trebuie considerată un factor de înalt risc obstetrical, condiționînd evoluția sarcinii.

Sarcina favorizează infecția și potențează riscurile acesteia prin următorii factori:

a) factori mecanici, constînd în dilatarea căilor urinare supraiacente, consecutivă compresiei de către uterul gravid;

b) apariția unei congestii cervico-trigonale de cauză probabil hormonală;

c) diminuarea peristaltismului ureteral și atonia musculaturii netede prin mecanisme endocrine (modificarea echilibrului progesteron-estrogeni), cu dilatarea cvasiconstantă a căilor urinare superioare, crescînd „spațiul mort“ al căilor excretorii;

d) favorizarea apariției refluxului vezico-ureteral;

e) toleranța imunitară a organismului gravid ce explică instalarea infecției și recidivele.

4. *Diabetul* creează o mai mare predispoziție pentru apariția pielonefritelor, la aceeași frecvență de infecții de tract urinar (Heptinstall).

Explicația constă în calitățile de mediu de cultură a urinei diabeticilor în cazul glicozuriei, diminuarea rezistenței generale a organismului la infecții, iritarea cronică a uretrei în vaginita ce însoțește diabetul, cu ascensiunea germenilor pe cale retrogradă, apariția polinevritei diabetice ce alterează adeseori funcționalitatea vezicii urinare. Evoluția pielonefritelor la diabetici este cu mult mai gravă, predispunînd frecvent la papilită necrozantă fulminantă (necroză papilară).

Este de menţionat faptul că şi invers, infecţia urinară poate interfera cu metabolismul carbohidraţilor, precipitînd uneori decompensarea diabetului şi apariţia acidozei metabolice.

Deseori, nefropatia diabetică se asociază cu infecţia urinară, în speţă pielonefrita, evoluţia spre insuficienţă renală cronică fiind accentuată în aceste condiţii.

5. *Hipertensiunea arterială*, consecinţă frecventă a pielonefritelor, a fost considerată de unii autori şi factor favorizant al infecţiei urinare. Shapiro, Shapira şi Scheib găsesc o incidenţă crescută a bacteriuriei la hipertensivi. Nu este încă precizată cauza principală a acestei corelaţii, fiind discutat rolul leziunilor vasculare induse în rinichi de HTA şi al hipokaliemiei, consecutivă hiperaldesteronismului secundar ce se angrenează în lanţul patogenic al HTA.

6. *Manevrele instrumentale pe tractul urinar*. Riscul infecţiei pentru bolnavii ce suferă manevre instrumentale în ambulatoriu este de 1—3% şi 10—15% pentru bolnavii ce suferă o cateterizare unică în spital.

Cateterul permanent în sistem deschis induce, la 50% din bolnavi, infecţie urinară evidentă în 24 de ore şi la 95% din pacienţi după 4 zile.

Pacienţii cateterizaţi în sistem închis sînt infectaţi după 10 zile în proporţie de 50%.

Stabilirea sediului infecţiei urinare. Modul nespecific de manifestare a infecţiei urinare face deseori dificilă stabilirea sediului infecţiei pe criterii exclusiv clinice.

Diferenţierea unei infecţii de tract urinar de o infecţie a parenchimului renal este necesară pentru a putea stabili evoluţia, prognosticul şi, mai ales, terapia adecvată.

Sindromul cistitic evocă, de obicei, infecţia tractului urinar jos, iar lombalgiile, febra înaltă, modificările de diureză şi starea clinică generală alterată marchează infecţia parenchimatoasă. Desigur, separarea nu trebuie dogmatizată, întrucît cele două forme ale infecţiei pot coexista.

Pentru situaţiile clinice nesugestive sau incerte se impun însă teste paraclinice, care să permită precizarea sediului, înalt sau jos al bacteriuriei semnificative:

1. *Metoda Fairley* presupune recoltarea prin cateterizare vezicală a unui eşantion de urină (10 ml) din care se însămînţează pe mediu pentru urocultură. În continuare, vezica este golită şi spălată cu 50 ml dintr-o soluţie ce conţine 0,1% neomicină şi 2 fiole de Elase (soluţie ce conţine fibrinolizină şi dezoxiribonuclează). Soluţia injectată este menţinută 30—60 min. în vezică, după care se spală bine vezica cu 2 l ser fiziologic călduţ. Se recoltează apoi pe cateter un nou eşantion de urină din care se însămînţează pe mediu de cultură.

— Prezenţa bacteriuriei semnificative în primul eşantion şi absenţa în cel de al doilea (conţinînd urină provenind din căile înalte, necontaminată de mediul vezical devenit acum steril) precizează sediul vezical al bacteriuriei.

— Uroculturile pozitive din ambele eşantioane semnifică infecţia parenchimului şi a căilor urinare, deci originea înaltă a bacteriuriei (rinichi, bazinet).

2. *Cateterizarea ureterală bilaterală* permite recoltarea unor probe de urină de la diferite niveluri, dar riscul mecanic (traumatic) şi de inducere

iatrogenă a infecției prin această metodă au făcut ca metoda Fairley să fie preferată.

3. *Titrul crescut al anticorpilor serici* specifici antigenului microbian urinar semnifică infecția înaltă — parenchimatoasă.

4. *Tipizarea serologică* permite diferențierea reșutei, sugestivă pentru infecția parenchimatoasă renală de reinfecție, proprie de obicei căilor urinare joase.

5. *Identificarea anticorpilor de suprafață* față de germenii infectanți cu ajutorul unui ser anti-IgG marcat specifică localizarea parenchimatoasă a infecției.

6. *Culturile efectuate din materialul prelevat prin puncție-biopsie renală* indică, în cazul pozitivării, sediul renal cert al infecției; absența decelării germenilor în materialul analizat nu infirmă categoric sediul renal, datorită caracterului focal al leziunilor ce implică riscul puncționării unei zone indemne.

7. *Evidențierea celulelor cu citoplasmă tremurătoare* (Sternheimer-Malbin) prin colorație cu violet de gențiană și safranină, considerate în trecut specifice pentru pielonefrite, este reevaluată astăzi ca fiind un test mai puțin sigur.

8. Diferențierea sediului leucocituriei asociate bacteriuriei prin *sedimentul urinar cantitativ fracționat.*

9. *Testul Perls-Hardt* (evidențierea leucocituriei înalte după administrarea unei substanțe pirogene).

10. *Testul Katz-Wardener* (aprecierea leucocituriei și cilindruriei după administrarea a 40 mg hemisuccinat de hidrocortizon).

11. *Determinarea enzimuriei* (lacticdehidrogenaza, catalaza, fosfataza alcalină, betaglucuronidaza, lizozimul, leucin-aminopeptidaza) sînt elemente de diagnostic sigur al afectării parenchimului.

12. *Afectarea funcțiilor tubulare* și, în special, a puterii de concentrare urinară (afectarea osmolarității urinare maxime), corelată cu o bacteriurie semnificativă, relevă sediul înalt al acesteia.

Infecțiile urinare recurente. Infecția urinară, indiferent de nivel, se poate manifesta sub formă acută, cronică sau recurentă (recidivantă).

În cazul infecțiilor recidivante se impune, pentru rațiuni terapeutice și de stabilire a diagnosticului, să se facă distincția între recădere (reșută) și reinfecție.

Prin recăderea unei infecții anterioare se înțelege o recidivă a bolii în care sușa bacteriană infectantă este identică cu cea responsabilă de episodul infecțios anterior.

Reinfecția reprezintă localizarea infecției urinare la același nivel, germenul fiind însă diferit.

Deosebirea nu este deci numai de natură semantică, cele două situații fiind fiziopatologic deosebite și implicînd atitudini terapeutice deosebite.

Diferențierea este posibilă grație metodelor de identificare a sușelor bacteriene (markeri biochimici — biotip, markeri antibiotici — antibiotip, markeri antigenici — serotip, markeri de atac bacteriologic specific — lizotip).

Reșuta ridică problema unui tratament neadecvat ca posologie și durată sau a unor factori favorizanți anterior neidentificați și traduce persistența bacteriană cu izbucniri simptomatice episodice (la peste 7 zile).

Reinfecția, reprezentînd colonizarea urinară a altei tulpini patogene, se manifestă de obicei în infecțiile de căi urinare inferioare, apare la 4—5 zile după episodul anterior și sugerează anomalii ale tractului urinar.

Infecția urinară recidivantă trebuie deci atent analizată prin prisma acestor două posibilități, făcînd uz de întregul arsenal de investigații pentru a putea preciza diagnosticul corect și de a lua atitudinea terapeutică corespunzătoare.

Tablou clinic. Circa o jumătate din pacienții cu infecții urinare înalte sau joase sînt asimptomatici sau prezintă o simptomatologie vagă, nesugestivă.

Practicarea pe scară largă a uroculturilor sau a testelor rapide de depistare a infecției urinare în masă (testul catalazei, testul nitriților, testul T.T.C. — clorură de trifeniltetrazolium) a permis aprecierea incidenței bacteriuriei în populația generală și concluzia că numai o parte din persoanele bacteriurice prezintă simptome de infecție sau un istoric sugestiv în acest sens, restul prezentînd o *bacteriurie asimptomatică*.

Este de importanță practică faptul că bacteriuria asimptomatică poate avea origine atît în tractul urinar superior, cît și în sistemul colector urinar; originea în tractul superior este întîlnită în aproximativ 50% din cazuri.

Se consideră că 3—6% din populația feminină prezintă o bacteriurie asimptomatică. Cauza acestei bacteriurii pare a fi o toleranță neobișnuită față de bacteriile în cauză. Motivul acestei toleranțe nu este încă elucidat. Studiul morfologiei și funcționalității tractului urinar arată în această situație absența elementelor patologice.

În cazul stabilirii lipsei categorice a unei corelații între bacteriurie și vreun element patologic morfofuncțional renal, terapia antimicrobiană nu este indicată.

Cistita este o afecțiune aparent banală, predominantă la femei, determinată de colonizarea bacteriană a vezicii urinare.

Ea se manifestă prin sindromul cistitic constituit de triada: polachiurie — disurie — piurie, însoțită de dureri retro- și suprapubiene, tenesme vezicale, emisiuni de urine tulburi, uneori fetide. Febra și frisoanele survin facultativ.

Examenul de urină relevă leucociturie — piurie, celule epiteliale descuamate și, într-o măsură mai mică, hematii (colorate).

Uroculturile precizează, în majoritatea cazurilor, natura bacteriană a cistitei.

De multe ori, simptomatologia cistitei este mimată sau indusă de o serie de afecțiuni de vecinătate, cum ar fi: ruptura de perineu, uretrite, vaginite (tricomoniazice sau candidozice) sau, la bărbați, *herpes virus hominis*, prostatite, adenom de prostată etc.

În situația existenței unei patologii uro-genitale se impune diferențierea bacteriuriei și leucocituriei de natură vezicală de cea de contaminare (secreții uretrale, vaginale sau prostatice).

De menționat că 30—40% din femeile cu disurie au uroculturi negative sau prezintă bacteriurii nesemnificative. Aceste simptome, necorelate cu bacteriuria, au fost incluse în așa-numitul *sindrom uretral*, al cărui substrat este o iritație a uretrei și chiar a vezicii urinare, reactivă la anumite spine iritative, locale sau de vecinătate.

Acest sindrom nu impune un tratament antibacterian. El cedează spontan în 5—7 zile și necesită, cel mult terapie simptomatică cu antispastice.

Pielocistita acută este o entitate semnificînd afectarea întregului tract urinar, inclusiv a sistemului pielo-caliceal, dar fără invazie parenchimatoasă. În această situație, la tabloul cistitic se adaugă lombalgii uni- sau bilaterale, uneori cu caracter colicativ, și cu iradiere în flancuri și spre hipogastru.

După mecanismul patogenic ascendent (retrograd) sau descendent, se poate deosebi cisto-pielita de pielocistită.

Examenul obiectiv pune în evidență sensibilitatea la palpare a lombelor și, în special, a unghiurilor costo-vertebrale, manevra Giordano pozitivă uni- sau bilateral și punctele ureterale dureroase.

Este greu de diferențiat clinic de pielonefrita acută pe care o mimează uneori fidel. Febra poate fi înaltă, cu frisoane și simptome generale ca: greață, vărsături, inapetență.

Absența proteinuriei și a cilindrilor, lipsa de afectare a funcției de concentrare urinară și evoluția clinică benignă sînt semne care pledează pentru diagnosticul de pielocistită.

Testele de diferențiere a infecției parenchimatoase de cea a tractului urinar își găsesc, în această situație, maximum de utilitate.

PIELONEFRITA ACUTĂ

Pielonefrita acută reprezintă o afecțiune bacteriană acută (uni- sau bilaterală) a țesutului interstițial renal și a bazinetului adiacent, infecția fiind propagată pe cale ascendentă sau hematogenă.

Mecanismul patogenic, esențial în diagnosticul pielonefritelor, permite separarea unei pielonefrite ascendente (cea mai frecventă) de pielonefrita hematogenă prin însămînțare interstițială a unor germeni proveniți din focare învecinate sau din surse piogene de la distanță, prin vehiculare hematogenă (bacteriemie).

Pielonefrita acută ascendentă

Debutul clinic al acestei afecțiuni este rapid (se instalează în cîteva ore — o zi) și marcat de febră înaltă (peste 39°C), frisoane repetate, lombalgii intense cu caracter colicativ, stare generală alterată — mergînd pînă la tabloul de stare tifică —, vertij, cefalee intensă, vărsături, diaree, transpirații, artralgii.

Sindromul cistitic este prezent inconstant și uneori poate să preceadă debutul pielonefritei, sugerînd mecanismul ascendent al infecției.

Anamneza pune în evidență antecedentele de cistită, prezența unor focare infecțioase de vecinătate (intestinale: enterocolită acută sau cronică, constipație habituală, colon iritabil, megadolicocolon; biliare: colecistită cronică; afecțiuni inflamatorii ale micului bazin: anexite, metrite, parametrite, perimetrite sau ruptură veche de perineu).

Examenul clinic relevă pacient hipertermic, agitat, acuzînd dureri lombare intense, sau apatic, ușor obnubilat, cu stare tifică. Palparea profundă a lombelor este împiedicată de durerile violente uni- sau bilaterale pe care le acuză bolnavul. Folosind inspirul profund și o palpare insistentă progresivă, se poate descoperi uneori o ușoară nefromegalie uni- sau bilaterală sau ptoză renală de diferite grade. Unghiul costo-vertebral este dureros la palpare. Manevra Giordano produce dureri violente. Punctele ureterale pot fi dureroase la palpare.

Durerea lombară îmbracă, uneori, caracterul clasic al colicii nefretice și iradiază spre flancuri, fosele iliace și organele genitale externe sau spre rădăcina coapselor.

Examenul cardio-vascular indică tahicardie — concordantă cu febra — și valori tensionale normale sau ușor scăzute, datorită deshidratării prin febră.

Examen paraclinic. *Examenul de urină.* Cantitativ, în formele ușoare și medii, diureza nu se modifică semnificativ. În cazurile severe, apare oligurie sau chiar oligoanurie, ce traduce instalarea unei insuficiențe renale acute. Proteinuria este prezentă, de obicei, redusă de la „nedozabilă“ pînă la 1 g‰, rareori depășind 1 g/24 de ore.

Sedimentul urinar calitativ relevă o aglomerare de leucocite intacte sau degradate, formînd uneori cilindri leucocitari. Hematiile, în cantitate mai redusă, colorate, provin de obicei din căile urinare inferioare.

Cînd în cadrul unei pielonefrite acute severe poate apare brusc o colică nefretică urmată de hematurie macroscopică; trebuie suspectată o necroză papilară, complicație redutabilă a pielonefritelor, ce survine cu precădere la diabetici sau la consumatorii cronici de analgezice.

Sedimentul urinar cantitativ după metoda Stansfeld-Webb sau Addis arată predominanța numerică a leucocitelor. Eliminarea urinară de uree este în general normală. Afectarea tubulară, chiar în faza acută a pielonefritei, se poate traduce prin diminuarea densității urinii la urinările spontane sau prin scăderea puterii de concentrare urinară maximă, exprimată fidel prin proba osmolarității urinare maxime.

Urocultura este edificatoare pentru diagnostic, precizînd existența și natura infecției.

Orientativ, se poate presupune că urina este infectată cînd apare aspectul tulbure-opalescent la emisie, aspect ce nu dispare la încălzire sau la adaos de acid acetic.

Dacă urina este populată cu microorganisme ce produc urează, mirosul ei este puternic, caracteristic, fetid.

În urina proaspătă, examinată între lamă și lamelă, se constată o floră microbiană mobilă abundentă, iar frotiul la colorația Gram orientează asupra numărului și naturii germenilor infectanți.

Examenul sîngelui pune în evidență leucocitoză cu deviație spre stînga a formulei leucocitare și VSH crescută. Anemia lipsește în faza inițială, hemoglobina normală fiind un argument pentru caracterul acut al bolii.

Funcționalitatea renală este în general normală, cu excepția scăderii semnificative a puterii de concentrare urinare maxime, datorită faptului că infecția parenchimatoasă interesează în special medulara, care este sediul principal al activității de concentrare. După rezolvarea episodului infecțios, acest deficit funcțional dispare.

Sindromul de insuficiență renală nu apare decît rar, în formele severe, putînd duce la diferite grade de IRA.

De multe ori, insuficienţa renală acută uşoară, tranzitorie, este mai mult consecinţa unui sindrom Nonnenbruch (azotemie extrarenală prin cloropenie), secundar tulburărilor digestive constînd în vărsături incoercibile şi diaree, decît a unei alterări funcţionale. Astfel, se explică cedarea IRA după reechilibrare corectă hidroelectrolitică.

Semne radiologice. Radiografia renală simplă indică, uneori, o moderată creştere de volum a rinichilor (cu 1—2 cm) în faza acută, cu revenire la normal după vindecare. Se poate evidenţia, de asemenea, prezenţa unei ptoze renale ce a acţionat ca factor favorizant al pielonefritei. Urografia se practică în general după trecerea fazei acute, avînd ca obiectiv, în primul rînd, descoperirea eventualilor factori obstructivi. Aspectul urografic este caracterizat prin hipotonia calicelor şi ureterelor cu predominanţă unilaterală.

Morfopatologie. Macroscopic, rinichii sînt măriţi de volum şi prezintă multiple abcese vizibile la suprafaţă, care uneori traversează capsula. Suprafaţa rinichiului prezintă regiuni parcelare de congestie şi paloare.

Pe secţiune se observă zone triunghiulare cenuşii-albicioase, cu dispoziţie radiară în formă de triunghi, cu vîrful în medulară. În corticală sînt prezente multiple abcese. Arborele pielo-caliceal este congestionat şi acoperit de secreţii purulente. Uneori sînt vizibile zone de infarctizare la nivelul papilelor (necroză papilară).

Microscopic, se observă leziuni inflamatorii acute în focar, cu infiltraţie leucocitară şi microabcese, predominant în corticală.

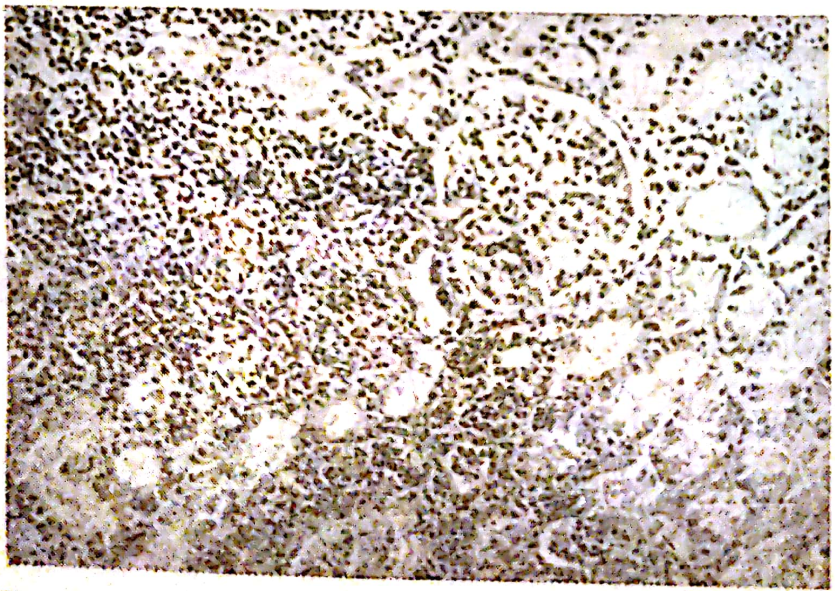


Fig. 8.3. Nefrită interstiţială. Infiltrat inflamator interstiţial; glomerul de aspect normal.

Tubii colectori, căi de drenare a infecţiei, sînt plini de polimorfonucleare ce se pot aglomera uneori sub formă de cilindri leucocitari. În spaţiile interstiţiale lărgite se constată numeroase microabcese ce drenează în tubii uriniferi.

Structurile glomerulare şi vasele sînt, în general, menajate de procesul distructiv, chiar în ariile de inflamaţie masivă (fig. 8.3).

Procesul infecțios tinde să fie limitat la spațiul afectat inițial și retrocedează în 2—3 săptămîni.

În condițiile unei obstrucții urinare, susceptibilitatea rinichiului la infecție este net crescută. Caracterul parcelar al leziunilor explică discrepanțele ce apar între clinică și aspectul histopatologic diagnosticat prin puncție-biopsie.

Procesul de vindecare are loc prin contractarea ariilor afectate, polimorfonuclearele fiind înlocuite cu celule mononucleare ce depun țesut cicatriceal. Apar astfel cicatrice liniare, retractile, în medulară, deprimînd cortexul adiacent.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe simptomatologia caracteristică (lombalgii, febră, frisoane, manifestări cistitice, stare generală alterată), semne clinice (sensibilitate la palpare și percuția lombelor, puncte ureterale dureroase), examen de urină sugestiv (leucociturie — piurie, bacteriurie), uroculturi pozitive, hemogramă modificată (leucocitoză cu deviație spre stînga), semne radiologice (rinichi de talie crescută pe clișeul simplu, hipotonie pielo-caliceală și ureterală sau semne de obstrucție urinară pe urografie).

Ureterocistoscopia descoperă existența refluxului ureteral.

Anamneza precizează cadrul bolii prin antecedente sugestive și prin relevarea factorilor predispozanți.

În cadrul diagnosticului este obligatorie încercarea de identificare prin diverse explorări a factorilor favorizanți ai bolii în vederea tratării lor. Precizarea diagnostică a factorilor care favorizează și/sau întrețin infecția urinară permite adesea înlăturarea radicală a acesteia prin tratarea și a acestor factori, realizînd totodată profilaxia unei pielonefrite cronice, respectiv a unor leziuni ireversibile.

Examenul ginecologic sau tușeul de prostată fac parte obligatoriu din aceste explorări.

Diagnosticul diferențial se face cu: cistita, pielocistita, litiaza renală, TBC renală, pielonefrita cronică acutizată, bolile febrile (malaria, stările septicemice, febra tifoidă, meningita), pneumonia bazală, pancreatita acută.

Diferențierea localizării inflamației, pe căile urinare sau în parenchim (pielonefrită), deși importantă pentru tratament este adesea dificilă și formează încă mai mult obiectul unor cercetări științifice. Astfel, este posibil ca prin punerea în evidență fluorescent serologică de bacterii încărcate cu anticorpi în urină să se diferențieze o pielonefrită de o infecție numai a căilor urinare.

Forme clinice. Dificultățile de dagnostic devin pregnante în formele atipice de evoluție a bolii (Berning):

1. Stare febrilă fără simptome urinare; diagnosticul clinic este foarte dificil, presupunînd diferențierea de toate bolile febrile și numai tabloul biologic este, în această situație, sugestiv.

Această formă apare la bolnavi cu reactivitate modificată (bătrîni, tarați, diabetici).

2. Stare septicemică fără tulburări subiective urinare, situație în care deversarea sanguină a infecției parenchimatoase se traduce prin tabloul clinic al septicemiei.

3. Uremia larvată — cu tablou cerebral toxic.

4. Forma digestivă — în care vărsăturile, greața, inapetența, durerile abdominale, eventual ileusul mimează o suferință digestivă acută (apendicită, pancreatită, colecistită).

5. Forme cu macrohematurie intermitentă — în cistopielite hemoragice asociate sau în diateze hemoragice.

6. Forme în care tabloul necrozei papilare este predominant.

7. Pielonefrita acută gravidică.

Vom insista în continuare asupra a două forme clinice particulare: pielonefrita acută gravidică și papilita acută necrozantă (necroza papilară).

Pielonefrita acută gravidică. 4—10% din femeile gravide prezintă bacteriurie semnificativă. Kass a demonstrat că 40% din femeile cu bacteriurie în timpul sarcinii pot face unul sau mai multe episoade de pielonefrită acută.

Factorii de stază mecanică prin compresia uterină, factorii hormonali (estrogenii) sau reactivitatea modificată a organismului gravid predispun la contractarea infecțiilor.

Roberts și Beard (1965) au arătat că modificările compoziției chimice a urinei la gravide favorizează proliferarea bacteriană.

Pielonefrita acută gravidică este frecventă în trimestrul al treilea de sarcină. Mult mai des se întîlnește pielonefrita acută dreaptă datorită relaxării fiziologice în sarcină a ureterului drept. Manifestările clinice pot fi brutale, la tabloul clinic obișnuit adăugîndu-se contracțiile uterine și sindromul digestiv marcat. Riscurile materne sînt:

— riscul septicemic;

— distrugerea rinichiului, care se poate produce supraacut, dramatic, cînd există un obstacol urinar, sau lent, cînd există o pielonefrită ignorată, cu evoluție tăcută;

— HTA, a cărei patogenie în PNA este incertă, fiind mai degrabă consecința unui sindrom vasculo-renal gravidic concomitent.

Riscurile fetale sînt:

— moartea *in utero;*

— infecția fetală (cînd infecția urinară este contemporană nidării);

— prematuritatea; Kass a arătat, în 1960, că 24% din gravidele infectate urinar nasc copii cu greutate sub 2 500 g. Tratamentul precoce al infecției reduce prematuritatea la 10%;

— hipotrofia fetală.

Necroza papilară (papilita necrozantă acută). Reprezintă o complicație severă a pielonefritelor, apărută în special la diabetici și la marii consumatori de analgezice, constînd în necroza ischemică a unor papile renale și a unor zone de medulară adiacentă (pentru detalii vezi cap. „Nefropatia diabetică“).

Evoluție și prognostic. Pielonefrita acută ascendentă are în general un prognostic favorabil, în condițiile unui tratament corect condus.

Există posibilitatea vindecării spontane a bolii, dar de cele mai multe ori, chiar dacă survine o netă ameliorare simptomatică, infecția poate persista, boala evoluînd torpid spre cronicizare.

Tendința la recidivă a pielonefritelor acute trebuie să determine un efort de identificare a factorilor favorizanți și infecției, care de cele mai multe ori sînt de natură obstructivă și reprezintă adesea sursă de reșute sau recidive.

Oricărui bolnav care a avut o pielonefrită acută va trebui să i se controleze periodic, încă 1—2 ani, examenul de urină și urocultura.

Complicațiile pielonefritelor acute sînt:

— insuficiența renală acută, care survine în formele severe ale bolii;

— necroza papilară, ce constituie o complicație dar și o formă clinică gravă a PNA;

— pionefroza — secundară de obicei unor factori abstructivi;

— flegmonul perinefretic constituit de efracția focarelor corticale prin capsulă în atmosfera perirenală;

— septicopioemia produsă prin deversarea masivă a infecției în torentul sanguin.

Pielonefrita acută hematogenă

În acest caz, colonizarea bacteriană a interstițiului renal se face prin torentul sanguin ce conține germeni proveniți din diverse focare piogene.

Aspectul clinic al pielonefritelor acute hematogene este deseori eclipsat de manifestările zgomotoase ale tabloului septic general sau ale unui focar piogen primar.

Practicarea sistematică a examenului de urină reprezintă, uneori, singura posibilitate de precizare a diagnosticului.

În formele fulminante, rinichiul apare ca sediul unor adevărate metastaze septice, receptivitatea lui la infecție fiind mare datorită circulației active intrarenale.

Sediul inițial al leziunilor este, după Hamburger, situat în țesutul interstițial medular, unde se formează microabcese și infiltrate cu polimorfonucleare. Într-o primă etapă (circa 24 de ore de la colonizarea bacteriană a rinichilor), examenul de urină este nesugestiv, iar uroculturile sînt sterile. Ulterior, abcesele drenează în tubii colectori, care, colmatați cu puroi, duc la distensii supraiacente și difuzează infecția spre cortex, însoțindu-se pe parcurs de infarcturi și tromboze venoase multiple. După Hamburger, afectarea corticalei are loc la circa 5 zile de la infecție.

Există autori care susțin că sediul inițial al colonizării ar fi corticala, prin formare de microabcese la nivelul glomerulilor sau al interstițiului cortical periglomerular (Heptinstall).

Cercetări mai noi demonstrează, experimental, că sediul lezional inițial poate fi sau medulara, sau corticala — în funcție de germenul în cauză.

În etiologia acestor pielonefrite primează stafilococul auriu, urmat de enterococ și *Pseudomonas*. Germenii gramnegativi obișnuiți *(E. coli, Proteus, Klebsiella)* nu determină localizări pe cale hematogenă decît în cazul unei virulențe exacerbate ocazional.

Morfopatologie. Indiferent de sediul lezional inițial, la 3—7 zile de la infecție, leziunile sînt aproape identice pentru toate modelele experimentale de pielonefrită acută hematogenă.

Microscopic, se observă abcese, focare de inflamație acută parcelare, distrucții de tubi, sau tubi îngroșați, destinși de conținutul leucocitar sau de cilindri, la care se adaugă modificări minime ale vaselor și glomerulilor.

În dinamică, leziuni edematoase în piramide apar din prima zi. Fluxul medular local este compromis. În vasele medulare apar trombi în primele trei zile, din care rezultă secundar infarcturi septice. Procesul difuzează radiar „în pană“ spre cortex. Tubii colectori prezintă o hipertrofie reactivă şi hiperplazie epitelială.

Evoluţia în timp duce la resorbţia colecţiilor purulente şi cicatrizare prin fibroză interstiţială progresivă.

Evoluţie şi prognostic. Pielonefrita hematogenă este de obicei o manifestare a unei septicemii şi prognosticul său se confundă cu cel al bolii generale.

De multe ori, IRA apărută ca urmare a interesării renale masive, dictează prognosticul bolii.

Evoluţia poate fi şi regresivă, sub tratament, sau în formele uşoare chiar spontan regresivă. În alte cazuri apare cronicizarea.

Tratamentul pielonefritelor acute

Măsurile generale de tratament sînt:

— repausul la pat pînă la afebrilitate (circa 8—10 zile);

— căldură umedă sau pernă electrică în regiunea lombară;

— aport de lichide — aproximativ 2 l/zi;

— sarea va fi permisă în cantităţi normale sau chiar crescute în caz de N.I. cu pierdere de sare;

— dietă de protecţie fără excitante de tipul alcoolului, cafelei, condimentelor etc.;

— spasmolitice şi analgetice urinare;

— reglarea tranzitului intestinal.

Tratamentul antibiotic constituie elementul principal al terapiei bolii.

Vom enumera sintetic principiile de bază ale tratamentului antibiotic în pielonefritele acute:

1. Stabilirea diagnosticului pozitiv de infecţie urinară (clinic şi biologic).
2. Identificarea agentului microbian responsabil (urocultura).
3. Testarea sensibilităţii germenilor (antibiograma).
4. Cunoaşterea factorilor ce implică diferenţe între efectul scontat al antibioticului testat prin antibiogramă şi efectele terapeutice obţinute;
   a) prezenţa de colecţii nedrenate, corpi străini, calculi, ţesut necrozat;
   b) difuzibilitate slabă a antibioticului în interstiţiul renal;
   c) suprainfecţie microbiană;
   d) prezenţa posibilă a unor mutanţi rezistenţi;
   e) asocierea frecventă a mai multor bacterii;
   f) discrepanţa între acţiunea antibioticului *in vitro* şi *in vivo*, subliniată de lucrările lui Spühler, care susţine că o concordanţă perfectă a acestor efecte nu se întîlneşte decît în 37% din cazuri.
5. Cunoaşterea morfologiei şi funcţionalităţii aparatului renal prin urografie sau investigaţii izotopice.
6. Cunoaşterea de către medic a proprietăţilor antimicrobiene şi a farmacodinamiei drogurilor utilizate:
   — calea de eliminare preferenţială;
   — concentraţia minimă inhibitorie;

— reacțiile adverse;
— nefrotoxicitatea.

7. Comportamentul antibioticului în funcție de pH-ul urinar.

8. Prezența unui germen cunoscut, responsabil de o infecție de gravitate medie, presupune utilizarea unui singur antibiotic bactericid.

9. Infecțiile grave cu răsunet general presupun utilizarea unor antibiotice în doze mari.

10. Infecțiile urinare recidivante presupun utilizarea unor antibiotice cu spectru limitat.

11. Atunci cînd sîntem forțați să începem terapia înaintea rezultatului antibiogramei, se vor utiliza antibiotice încă nefolosite de pacient.

12. Asocierea antibioticelor prezintă următoarele avantaje: lărgirea spectrului antimicrobian, reducerea rezistenței la tratament și scăderea dozelor fiecărui antibiotic în parte.

13. Succesul terapiei antimicrobiene presupune eliminarea factorilor de cronicizare.

14. Controlul eficienței terapiei se va face prin examene de urină și uroculturi repetate.

Erorile terapiei pot rezulta din:
— tratament adecvat dar de scurtă durată;
— tratament cu un antibiotic neadecvat;
— începerea tardivă a tratamentului;
— ignorarea unor incompatibilități între antibiotice.

Trebuie subliniat, de la început, că nu există un agent antimicrobian ideal în infecție urinară, în general, și în pielonefrite, în special, care să respecte toate cerințele unei acțiuni de eficiență maximă.

Un astfel de antibiotic ideal ar trebui să prezinte următoarele calități:
— spectru larg de acțiune;
— prezența în urină a metaboliților activi cu concentrare urinară maximă;
— stabilitate în mediul urinar indiferent de pH;
— toleranță biologică bună.

Tratamentul antibiotic se va administra în cazurile grave înainte de obținerea rezultatelor investigațiilor, fiind eventual remaniat ulterior, după sosirea antibiogramei. În acest sens se administrează Ampicilină — 2—4 g/zi, timp de 1—2 săptămîni, după care se trece la Cotrimoxazol (sau alt chimio-antibiotic indicat de antibiogramă), timp de cîteva săptămîni. În PNA pot fi folosite și alte antibiotice în terapia de atac: Carbenicilina (Piopen), cefalosporine, tetracicline etc.

O doză unică mare de Cotrimoxazol (480 mg Trimethoprim+2 400 mg Sulfamethoxazol) duce, după unii autori, la vindecarea în 95% din cazuri de infecție urinară necomplicată; metoda are ca avantaje o aplicare simplă cu complianță mai bună și reducerea efectelor secundare (Dubi ș.a., 1982).

Tratamentul poate fi continuat cu nitrofurantoin, acid nalidixic (Negram) sau sulfamide cu acțiune prelungită.

În cazul unei evoluții grave cu aspect toxic, marcată de febră înaltă, frisoane, grețuri, vărsături, se contraindică medicația orală datorită tulburărilor de absorbție, care împiedică realizarea nivelurilor serice eficiente.

Sînt situații în care simptomatologia dispare în următoarele cîteva zile chiar în absența tratamentului sau în urma unui tratament inadecvat; aceasta se explică prin dezvoltarea toleranței față de germeni gramnegativi în ceea ce privește efectele sistemice. De aceea, aprecierea eficienței terapiei trebuie judecată bacteriologic și nu numai clinic.

În cazul persistenței uroculturilor pozitive se indică schimbarea terapiei și efectuarea de investigații suplimentare pentru identificarea factorilor favorizanți ai infecției.

În cazul pielonefritei acute survenite în timpul sarcinii, tratamentul trebuie să fie rapid, adaptat și strict supravegheat. În alegerea antibioticelor se va ține seama de riscul toxic sau teratogen. În timpul sarcinii, mama are o sensibilitate mai mare la efectele toxice ale medicamentelor. Antibioticele permise în sarcină sînt: ampicilina, penicilinele, cefalosporinele sau carbencilina și, cu rezerve, nitrofurantoinul și colistinul.

În sarcină sînt contraindicate:

— tetraciclinele (risc pentru mamă — icter grav sau IRA — și pentru făt: fixarea în țesutul osos și în special în mugurii dentari primitivi);

— sulfamidele (în special Biseptolul datorită acțiunii antifolice și teratogene a trimetoprimului);

— streptomicina și Kanamicina (efecte toxice pe nervii cranieni ai fătului);

— Rifampicina (este toxică în primul trimestru);

— chinoleinele (se evită în primele trei luni și după opt luni);

— acidul nalidixic (poate duce la icter fetal prin inhibiția glucuroniltransferazei);

— Cloramfenicolul (hemotoxicitate la mamă și făt).

Tratamentul antibiotic în pielonefrita gravidică va dura minimum 15 zile iar ulterior se va practica bilunar controlul bacteriologic al urinilor.

Tratamentul pielonefritelor acute va fi completat, în continuare, pe cît posibil, cu tratarea sau înlăturarea factorilor predispozanți și favorizanți în vederea restabilirii unei dinamici urinare normale. În acest scop este adesea necesară asocierea de măsuri urochirurgicale și chimioterapice, care prin eliminarea factorilor predispozanți să permită vindecarea infecției. Rezultatele asocierii acestor măsuri sînt cu atît mai favorabile cu cît modificările morfologice sînt mai puțin importante, deoarece acestea pot să întrețină mai departe infecția și să îngreuieze asanarea infecției prin măsurile chirurgicale și medicamentoase asociate.

Măsurile urochirurgicale, care realizează o adevărată „chirurgie a pielonefritei“, sînt numeroase și variate în raport cu diverșii factori predispozanți existenți; cele mai importante sînt prezentate în tabelul 8.2.

Profilaxia recidivelor în cazul infecțiilor urinare fără participarea parenchimului renal include măsuri simple (igienă anală și genitală corectă, ingestie de lichide în cantitate mai mare, evitarea unei supraumpleri vezicale, micțiune postcoit) și dacă acestea nu sînt suficiente și mai apar infecții repetate, dureroase este indicată o profilaxie medicamentoasă minimală cu Cotrimoxazol (1/2 comprimat) sau Nitrofurantoin (50 mg) administrate seara, care permite o reducere remarcabilă a recidivelor infecțioase.

PIELONEFRITA CU CANDIDA ALBICANS

Constituie o entiate mai rară, atît prin incidența ei reală, cît și datorită dificultăților de stabilire a diagnosticului, ceea ce face ca adesea să fie ignorată sau greșit etichetată.

În ultimul timp, se remarcă o creștere a frecvenței candidiozelor sistemice și a afectărilor renale secundare de tip pielonefritic, datorită, în primul rînd, abuzului de antibiotice sau corticoterapiei prelungite.

Boala se grefează preponderent la nivelul organismelor debilitate, cu deficiențe de apărare imunitară, cum ar fi copiii sau pacienții cu boli consumptive.

Candida albicans este prezentă în stare saprofită în cavitatea bucală și intestinul omului sănătos, într-o stare de echilibru cu restul agenților microbieni saprofiți. În condiții de receptivitate maximă a organismului la diferite infecții (copii, gravide, diabetici, bătrîni, pacienți cu boli cronice debilitante), infecția micotică se poate localiza și exacerba sub forma unei candidioze bucale, vaginale, intestinale, respiratorii sau la nivelul tegumentelor și fanerelor.

Tabelul 8.2

Măsuri urochirurgicale de tratament al cauzelor infecțiilor „obstructive" nemaligne (4a)

Rinichi și căi urinare superioare

Heminefrectomie (în infecție renală dublă)
Rezecție polară sau excizie renală „în pană" (în proces izolat papilar-caliceal)
Corecturi de poziție (indicație rară)
Înlăturare de calculi
Plastie bazinetală
Plastie ureterală
Modelaj ureteral (în megaureterul obstructiv sau reflexiv)
Reimplantare ureterală.

Vezică și căi urinare inferioare

Plastie antireflux
Îndepărtare de corpi străini vezicali
Excizie de diverticuli
Rezecția colului vezical
Adenectomie prostatică („deschisă") sau rezecție transuretrală
Plastie de uretră
Meatotomie, respectiv secțiunea unei stenoze uretrale distale.

Diseminarea miceliilor în torentul sanguin poate genera o moniliază sistemică cu însămînțări la nivelul principalelor organe (creier, tiroidă, ficat, pancreas, rinichi, endocard etc.), unde apar leziuni nodulare granulomatoase conținînd micelii și prezentînd frecvent tendință la abcedare.

Rinichiul poate deveni sediul unei însămînțări micotice pe două căi:

— *calea hematogenă*, în cadrul unei vehiculări a miceliilor prin torentul sanguin;

— *calea ascendentă*, pornind de la infecții cutanate ano-perineale, uretrite sau vaginite candidiozice, precum și prin intermediul circuitului entero-renal în cazul unei colonizări masive a acestei ciuperci la nivelul intestinului; această situație este favorizată de ruperea echilibrului germenilor saprofiţi intestinali, după o antibioterapie prelungită, în special cu tetraciclină.

Indiferent de calea de colonizare, invadarea miceliană a rinichiului se manifestă *morfopatologic* prin apariţia unei nefrite interstiţiale în focare, cu elemente granulomatoase ce pot conflua și apoi fistuliza în parenchim (abcese micotice urmate de formarea de caverne) sau în atmosfera perirenală.

Progresiv, are loc diseminarea la nivelul întregului rinichi, atît în medulară cît și în corticală, constituindu-se microabcese fungice ce pot interesa ulterior și căile de drenaj urinar. Masele de micelii și fibrină constituite la nivelul cavernelor se pot mobiliza provocînd obstrucţii la diferite niveluri ale emonctoriilor renale, producînd uneori colici nefretice.

Tabloul clinic poate fi dramatic, îmbrăcînd aspectul unei pielonefrite acute uni- sau bilaterale, conducînd la apariţia unor focare fungice confluente cu evoluţie supurativă și adeseori complicîndu-se cu necroze papilare.

Alteori, evoluţia clinică îmbracă un aspect subacut cu subfebră prelungită, lombalgii sau chiar colici nefretice repetate, pretînd adesea la confuzie cu tuberculoza renală.

Examenele paraclinice vizează în primul rînd decelarea candiduriei în culturi pe medii speciale (Sabouraud) în care apar colonii albe cu aspect cremos.

Uneori pot fi găsite componente ale deficitului imunologic ce a facilitat grefarea sistemică a candidiozei (hipoagamaglobulinemii, alimfocitoză etc.).

Urografia evidenţiază caverne confluente și traiecte fistuloase, ce pot duce la confuzii cu tuberculoza renală.

Evoluţia, în lipsa unui tratament adecvat și în condiţiile unei apărări imunitare deficitare, duce la distrucţia rinichilor.

Tratamentul trebuie aplicat cît mai precoce posibil și aceasta depinde de momentul stabilirii diagnosticului. El va viza în primul rînd cauzele generale favorizante ale bolii (echilibrarea unui eventual diabet, întreruperea unei antibioterapii prelungite și încercarea de refacere a echilibrului florei saprofite intestinale, precum și tratarea corectă a infecţiilor fungice de vecinătate: uretrite, vaginite etc.).

Antimicoticul de elecţie este Amfotericina B administrată în perfuzii i.v. în doză de 0,75—1 mg/kilocorp/zi, în circa 1 000 ml soluţie fiziologică, timp de 6—8 ore

Riscul major al acestui tratament este dat de nefrotoxicitatea drogului care este direct proporţională cu cumularea dozelor, ceea ce face ca uneori să nu se poată continua cura pînă la idealul de 20—30 zile, necesitînd înlocuirea cu un antifungic echivalent (Stamicină, Micostatin). Pielonefrita cu *Candida,* ca și celelalte nefropatii interstiţiale micotice, reprezintă o entitate patologică care nu trebuie să lipsească niciodată din gîndirea clinicianului ca alternativă de diagnostic diferenţial în toate formele atipice de evoluţie, plasate într-un context etiopatogenic sugestiv, evitîndu-se astfel ignorarea diagnosticului, cu consecinţe nefaste pentru evoluţia acestora.

PIELONEFRITA CRONICĂ

Definiție. *Date generale.* Pielonefrita cronică a fost definită prin modificările anatomice rezultate în urma prezenței mai îndelungate a germenilor microbieni la nivelul parenchimului renal.

Definiția este importantă deoarece mulți nefrologi descriu și pielonefrite cronice abacteriene, care în unele statistici ar reprezenta chiar 30% din cazuri. De aceea, acest termen a produs multe confuzii.

Weiss și Parker au definit pielonefrita cronică ca o infecție a rinichiului asociată hipertensiunii și/sau scăderii funcției renale, caracterizată anatomopatologic prin infiltrație cu celule rotunde, dilatație a tubilor care conțin cilindri, fibroză periglomerulară și infiltrație polimorfonucleară.

Studii ulterioare au arătat că mulți pacienți, care prezentau aceste modificări patologice în rinichi la necropsie, nu au avut dovezi de infecție urinară cînd erau în viață.

Kimmelstiel și Heptinstall au pus la îndoială specificitatea modificărilor histologice ale pielonefritei, așa cum au fost descrise de Weiss și Parker, afirmînd că aceste criterii nu sînt specifice pentru infecția rinichiului. Mai mult, unii autori au descris, sub termenul de nefrită interstițială cronică, modificări histologice similare celor menționate de Weiss și Parker în gută, ischemie, nefropatie analgezică etc.

Mai recent, o importanță crescută a fost acordată aspectului macroscopic al rinichiului, prezența unor cicatrice mari împreună cu anomalii bazinetale și caliceale fiind caracteristică pielonefritei.

Cercetările privind modul în care infecția renală produce o nefrită interstițială cronică au dat rezultate contradictorii. Pe de o parte, materialul rezultat din biopsia renală este frecvent steril, iar pe de altă parte, unii autori au descoperit, prin tehnica anticorpilor fluorescenți, depozite de antigen bacterian în rinichi — observație neconfirmată de alți cercetători.

S-a descris progresiunea bolii la unii bolnavi care prezentau infiltrație polimorfonucleară celulară în rinichi și la care nu au existat dovezi de infecție bacteriană, actuală sau în istoric.

Se poate afirma că leziunile histologice clasice, stabilite de Weiss și Parker, nu sînt suficiente pentru a stabili diagnosticul de pielonefrită

Deși este dovedit prin experimente pe animale, că modificările histologice descrise apar în infecțiile bacteriene ale rinichiului și leziuni similare celor din pielonefrită pot fi produse și de alți agenți (chimici, traumatici, imunologici).

Cu toate că infecția bacteriană rămîne cea mai frecventă cauză de nefrită interstițială, tehnicile actuale sînt incapabile de a stabili dovada unei infecții bacteriene anterioare; în această situație, pentru a se evita confuziile, este de preferat termenul de nefrită interstițială dacă modificările de structură ale rinichiului corespund acestui diagnostic morfologic, termenul de pielonefrită cronică fiind rezervat numai pentru cazurile de nefrită interstițială cu bacteriurie.

Epidemiologie. Există puține date privind epidemiologia pielonefritelor cronice. Cele existente provin, în majoritatea cazurilor, din studiul bacteriuriilor la diverse grupe de populații și din necropsiile efectuate în diverse comunități. Aceste date dovedesc că există o frecvență diferită a bacteriuriei în funcție de sex și vîrstă. În primul an de viață, bacteriuria este mai frecventă la băieți, probabil din cauza incidenței crescute a anomaliilor congenitale ale tractului urinar. Ulterior, incidența bacteriuriei este mai mare la fetițe pentru a crește și mai mult la femeile tinere. Explicația este oferită de activitatea sexuală mai intensă la această vîrstă, care pare un factor favorizant. La vîrstele înaintate, frecvența bacteriuriilor este similară la bărbați și la femei, creșterea la bărbați fiind explicată prin hipertrofia de prostată. La femei, cauza este încă necunoscută. Incidența pielonefritei este dificil de apreciat.

Aproximativ 13% din fetițele cu bacteriurie au modificări urografice compatibile cu pielonefrita cronică. Pentru femei, doar 17% din cele care au infecție simptomatică a tractului urinar au anomalii urografice, deși, aproximativ jumătate din acestea au bacteriurie renală.

Datorită lipsei unui punct de vedere unitar asupra diagnosticului morfopatologic al pielonefritei, incidența globală a pielonferitei cronice la necropsii variază între 1 și 20%. În cazurile în care au fost folosite criterii mai stricte, frecvența ar fi cuprinsă între 1 și 3%. Pielonefrita cronică pare responsabilă pentru 20—30% din cazurile care ajung la insuficiență renală.

Etiologie. Agenții cei mai frecvent întîlniți sînt bacilii gramnegativi, dintre care *E. coli* ocupă locul predominant.

În infecțiile urinare complicate, mai frecvent întîlniți sînt: *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Providencia* și *Pseudomonas*, germeni găsiți și în infecțiile intraspitalicești. Dintre acești germeni, *Proteus sp.*, care descompune ureea cu formare de amoniac producînd alcalinizarea urinei, joacă un rol important în producerea litiazei renale. Prezența sa în urină constituie o dovadă puternică pentru afirmarea originii renale a bacteriuriei.

Enterococii, în experimentele pe animale, produc un grad mai mic de afectare renală, dar durata infecției este mai mare.

La pacienții cu pielonefrită cronică, infecția cu enterococ persistă mulți ani.

Stafilococii coagulazonegativi (stafilococul alb sau *epidermidis*) au fost găsiți, mai frecvent decît Stafilococul auriu în infecțiile tractului urinar și apar de obicei în culturi mixte. S-a sugerat că stafilococii coagulazonegativi, chiar în cantități sub 100 000 ml/urină, pot produce o infecție urinară semnificativă, deși au fost considerați că fac parte din flora normală a uretrei și sînt lipsiți de virulență.

Stafilococul auriu afectează rinichiul pe cale hematogenă din focare infecțioase la distanță și frecvent produce abcese în corticala renală.

Bacteriile anaerobe, *Cl. perfringens*, *Bacteroides* și *Fusobacterium* sînt mai frecvent izolate din urina infectată a bolnavilor în vîrstă cu anomalii ale aparatului urinar sau care sînt cateterizați. Ele produc, în afară de pielonefrite, abcese perirenale, cistite, abcese periuretrale și prostatite; patogenitatea lor, în absența anomaliilor tractului urinar, nu a fost stabilită.

Mycobacterium tuberculosis poate produce o pielonefrită progresivă. El afectează rinichiul pe cale hematogenă și coexistă cu tuberculoza scheletului. De obicei, în ciuda aspectului clinic, ambii rinichi sînt afectați.

Afectarea rinichiului începe, de obicei, ca o mică ulcerație a unui calice minor, de unde se răspîndește în jur, distruge țesutul renal înlocuindu-l prin cavități și uneori produce pionefroză. Din rinichi, pe cale descendentă, afectează vezica, ureterul, prostata, veziculele seminale și epididimul.

Și *Brucella* poate provoca pielonefrită. Modificările cronice cazeoase din rinichi reamintesc pe cele din pielonefrita tuberculoasă.

Fungii pot produce leziuni renale, sub formă de abcese care se pot cazeifica. Astfel, au fost întîlnite infecții renale cu *Candida, Nocarida, Aspergillus, Cryptococcus,* histoplasmă. Aceste infecții apar prin diseminare hematogenă a fungilor, la bolnavii cu micoze sistemice care au deficite imunologice sau diabet zaharat.

Rolul virusurilor în infecțiile renale cronice nu este clar. Deși din urina bolnavilor cu afecțiuni renale s-au izolat virusuri, ca de ex. *Coxsackie B*, virusul citomegalic, herpes virusul, adenovirusul tip 11, rolul lor în patogeneza pielonefritei nu a fost definit.

Deși chlamidiile *(Bedsonia)* au fost izolate din urina pacienților cu uretrite nespecifice, ele nu au fost incriminate în producerea infecțiilor renale.

S-a acordat o importanță deosebită formelor bacteriene L în geneza pielonefritelor cronice, ele fiind, în concepția unor cercetători, agenți etiologici ai pielonefritelor cronice abacteriene. Această concepție se bazează pe condițiile oferite de medulara renală hipertonă, care favorizează creșterea și supraviețuirea formelor bacteriene L. Deși aceste forme bacteriene, cu deficit al peretelui bacterian, au fost izolate uneori din urina bolnavilor cu bacteriurie sau pielonefrită cronică nu există dovezi asupra rolului lor primar în producerea bolii. Nu a fost dovedită nici posibilitatea de reversie a formelor L, care ar putea explica recrudescența procesului infecțios.

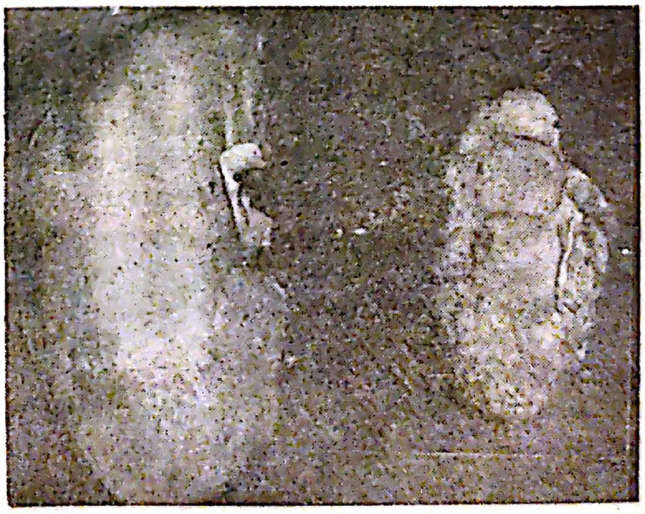


Fig. 8.4. Pielonefrită cronică; aspect macroscopic: rinichiul stîng de dimensiuni normale, rinichiul drept micșorat, retractat.

Morfopatologie. *Macroscopic,* rinichii sînt, frecvent, de dimensiuni reduse și adeseori asimetrici (fig. 8.4). Uneori, un rinichi poate fi mărit datorită hipertrofiei compensatorii. Caracteristice pentru pielonefrită au fost considerate cicatricele parenchimatoase și deformările caliceale subiacente. Dilatația bazinetului sau calicelor este prezentă în multe cazuri.

Cînd infecția este mai puțin severă, rinichii pot fi de aspect aproape normal.

Microscopic. Caracteristic pentru pielonefrita cronică este dispunerea în focare a leziunilor. Se întîlnește infiltrație interstițială cu limfocite, plasmocite și uneori eozinofile, dar nici o celulă nu este specifică pentru pielonefrită. Tubii prezintă leziuni de grade diferite, unii sînt dilatați, alții distruși în întregime, mai ales tubii contorți distali. Epiteliul tubular este atrofiat și există cilindri eozinofilici în lumen. Zonele cu lumenul tubular dilatat au un aspect pseudotiroidian (fig. 8.5). Uneori, în lumen se găsesc polimorfonucleare și aglutinarea lor cu formarea de cilindri leucocitari ar fi caracteristică pentru perioada de acutizare a bolii. Membrana bazală tubulară este îngroșată. Există leziuni secundare glomerulare care constau în îngroșare hialină a capsulei urmată de fibroză periglomerulară, atrofie și hialinizare a glomerulului (fig. 8.6 și 8.7). Fibroza este prezentă frecvent și are deseori un aspect grosolan (fig. 8.8 și fig. 8.9).

Arterele și arteriolele pot prezenta îngroșarea peretelui, mai ales la bolnavii cu hipertensiune.

Epiteliul bazinetului poate fi îngroșat și infiltrat cu leucocite polimorfonucleare, limfocite și plasmocite. Frecvent pot fi întîlniți foliculi limfoizi. Toate aceste modificări se găsesc în țesutul cicatriceal. Foarte puține modificări se întîlnesc în zonele fără cicatrice, în pielonefrita cronică. În aceste zone, glomerulii pot fi normali sau hipertrofiați compensator.

Patogenia a fost discutată la capitolul „Patogenia infecțiilor urinare".

În cele ce urmează vom insista numai asupra cîtorva aspecte referitoare la factorii de cronicizare a pielonefritelor.

Multitudinea și complexitatea factorilor patogeni analizați și intervenția posibilă a altora necunoscuți explică de ce patogenia pielonefritei cronice nu este încă unitară, cu excepția pielonefritei cronice cu cicatrice renală. Aceasta este rezultatul infecției bacteriene la o vîrstă fragedă sau poate chiar intrauterină și este asociată cu reflux vezico-ureteral. Nu există un consens unanim pentru explicarea patogeniei microbiene a pielonefritei cronice.

Weiss și Parker, deși au descris pacienți cu repetate infecții urinare, care mai tîrziu au dezvoltat insuficiență renală și hipertensiune, nu au putut dovedi prezența infecției urinare la mai mulți din pacienții lor cu pielonefrită cronică. Mai mult, bacteriile viabile sînt frecvent absente din rinichiul uman cu leziuni pielonefritice, iar unii cercetători au observat progresiunea bolii în absența infecției simptomatice și bacteriuriei.

Aceste constatări au servit drept bază pentru a afirma că microorganismele inițiază pielonefrita, dar că progresiunea bolii continuă și după ce acestea au fost înlăturate. S-au propus mai multe ipoteze pentru a explica progresiunea pielonefritei cronice în absența infecției:

a) Modificările din pielonefrita cronică s-ar datora analgezicelor sau altor cauze nelegate de infecția bacteriană inițială. Există dovezi că refluxul vezico-ureteral, în absența infecției, poate duce la insuficiență renală. Este dificil, însă, de a aprecia contribuția acestor factori la progresiunea bolii, deoarece ei încă nu sînt clar definiți.

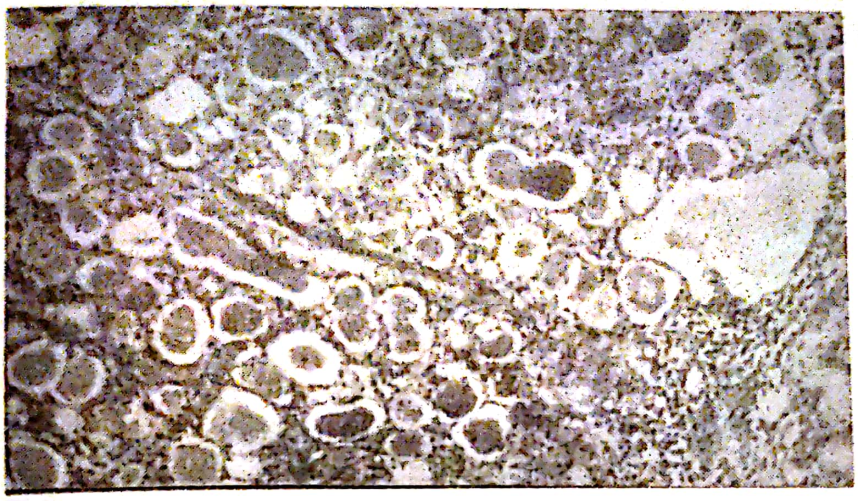


Fig. 8.5. Pielonefrită cronică. Tubii apar dilataţi cu depozite de proteine, realizînd aspectul „pseudotiroidian".

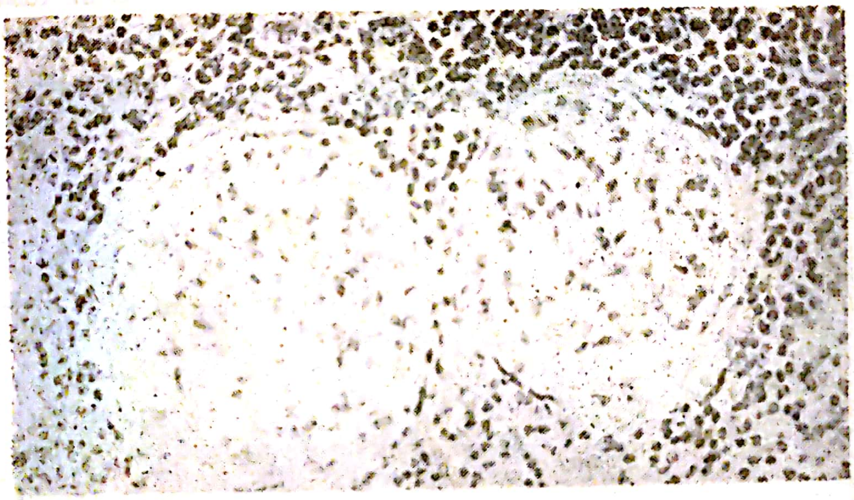


Fig. 8.6. Pielonefrită cronică. Îngroşarea hialină a capsulei şi infiltrat inflamator dens periglomerular.

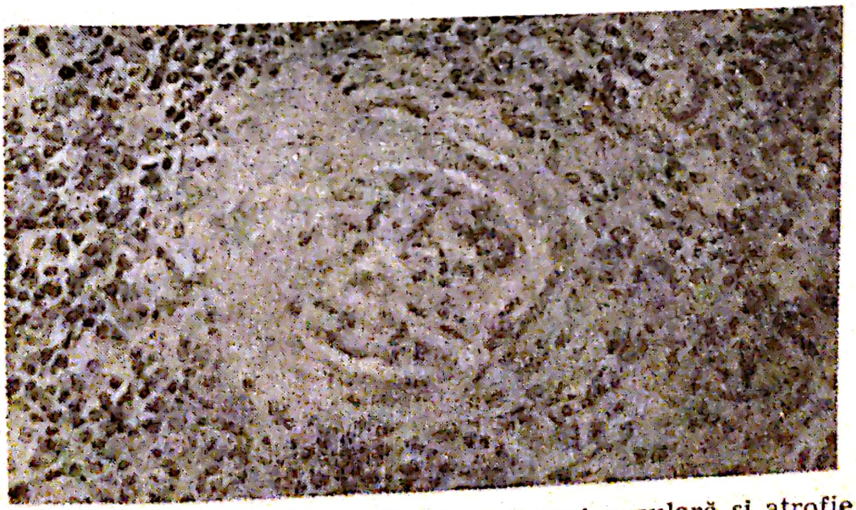


Fig. 8.7. Pielonefrită cronică. Fibroză pericapsulară şi atrofie glomerulară.

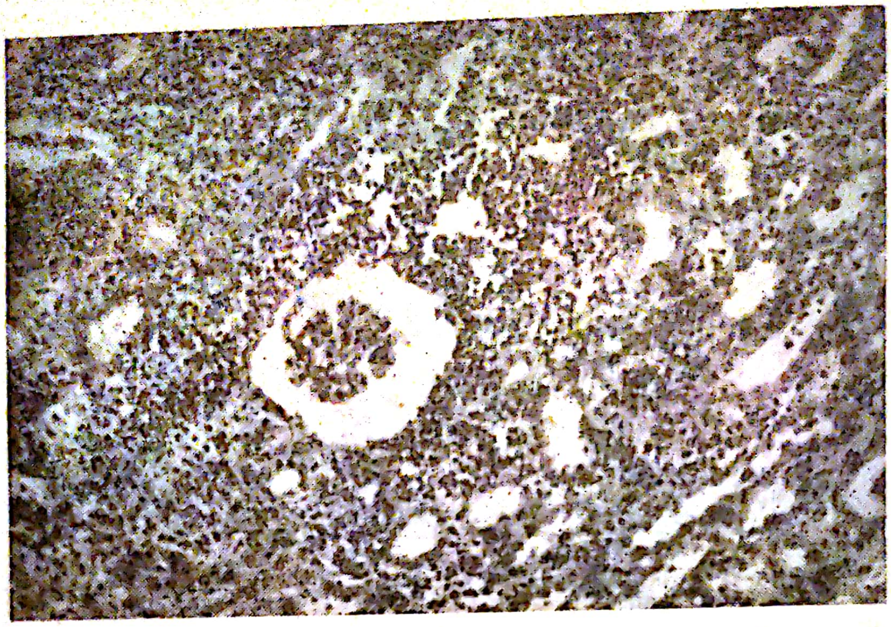


Fig. 8.8. Pielonefrită cronică. Glomerul atrofiat cu edem periglomerular; intens infiltrat cronic interstițial, atrofie de tubi uriniferi.

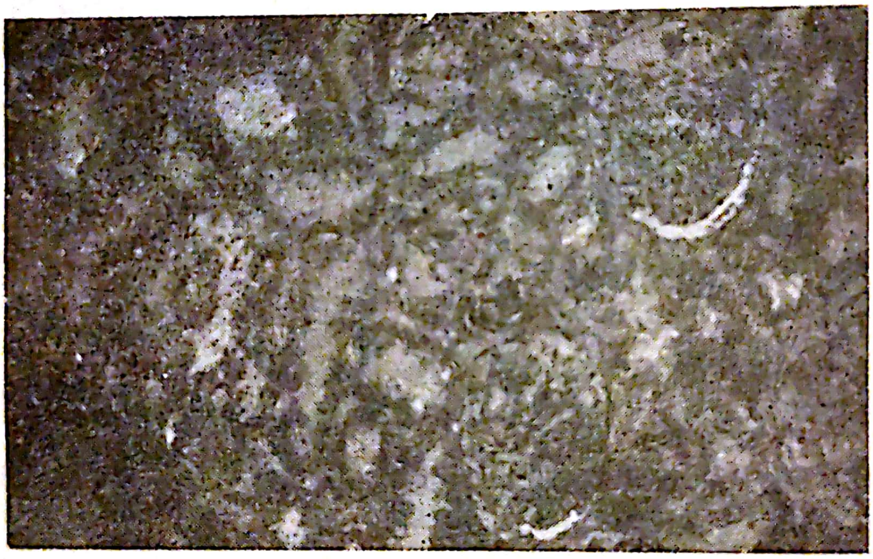


Fig. 8.9. **Hiperemie și edem periglomerular cu leziuni ale tubilor uriniferi.**

b) Modificările cicatriceale constituite ar duce la progresiunea bolii, după ce infecția acută a fost înlăturată. Fibroza din parenchimul renal poate cauza obstrucția fluxului urinar și progresiunea afectării renale.

c) Unele modificări anatomo-morfologice observate în pielonefrita cronică au fost considerate ca expresie a ischemiei. Ischemia ar fi produsă prin spasme arteriale focale, prin tromboze capilare sau venulare sau, în cazul cicatricelor din parenchimul renal, prin îngustarea lumenului arterial datorită endarteritei inflamatorii.

d) O importanță deosebită s-a acordat și mecanismelor autoimune. Unii cercetători au provocat leziuni renale la animale prin injectare de endotoxină și au susținut că anticorpii împotriva endotoxinei modifică țesutul renal. Alții au găsit o similitudine antigenică între țesutul renal și *E. coli*.

În prezent, nu există dovezi certe pentru susţinerea intervenţiei mecanismelor autoimune în patogenia pielonefritei.

e) Numeroase cercetări au căutat să dovedească rolul „persistenţei“ germenilor în parenchimul renal, pentru a explica astfel evolutivitatea bolii în absenţa prezenţei germenilor în urină. S-au cercetat diverse variante microbiene, sferoblaşti, proteoblaşti, forme L. Deşi aceste variante au fost găsite în urina pacienţilor cu pielonefrită, nu există dovezi în sprijinul rolului jucat de ele în patogenia pielonefritei.

f) S-a considerat, de unii cercetători, că persistenţa antigenului bacterian în rinichi ar explica progresiunea pielonefritei cronice în absenţa germenilor viabili.

Unii cercetători, folosind tehnica anticorpilor fluorescenţi, au demonstrat prezenţa antigenelor bacteriene în rinichii şobolanilor infectaţi cu *E. coli* şi *Proteus*, alţii însă nu au putut confirma aceste rezultate.

g) Toleranţa imună ar fi responsabilă de progresiunea pielonefritei cronice, deoarece limfocitele pacienţilor cu pielonefrită, care au fost incubate cu suşe urinare autologe sau heterologe de *E. coli*, au aderenţa diminuată la aceste bacterii, comparativ cu pacienţii normali.

Tablou clinic. Manifestările clinice sînt, de cele mai multe ori, necaracteristice pentru o afecţiune renală, iar cînd sînt prezente manifestări din partea rinichiului, ele sînt deosebit de polimorfe. Din anamneză poate reieşi existenţa unei infecţii a tractului urinar sau a unor colici renale febrile, a hematuriei sau litiazei renale. Se va insista asupra existenţei în antecedente a unor intervenţii chirurgicale pe tractul urinar sau a cateterismelor.

La 30% din pacienţi, descoperirea bolii se face întîmplător, cu ocazia unui sumar de urină ori a tratamentului unei HTA sau, mai frecvent, cînd apar semnele de insuficienţă renală. Uneori, bolnavii slăbesc, sînt inapetenţi, astenici, anemici, au cefalee, dispnee de efort, febră intermitentă. Anemia poate apare precoce, fiind, uneori, singura manifestare clinică. Se pot întîlni tulburări dispeptice, limbă saburală. Unii bolnavi pot prezenta poliurie şi polidipsie. HTA se întîlneşte la 1/3 din bolnavi, are valori mai reduse şi este întîlnită mai frecvent în stadii mai avansate ale bolii cînd apare insuficienţa renală. Edemele sînt foarte rar prezente. Se mai pot constata dureri lombare, febră, frisoane şi frecvent polakiurie şi disurie.

Uneori, bolnavul sesizează modificări ale mirosului şi aspectului urinii.

Alteori, polakiuria şi disuria constituie singurele manifestări, pentru ca mai tîrziu să apară dureri în abdomenul inferior, în regiunea lombară, febră şi frisoane. Doar la jumătate din pacienţii cu simptomatologie clinică de afectare renală (febră, frisoane şi dureri lombare) se întîlneşte bacteriurie.

Examene paraclinice. *Examenul urinii* pentru descoperirea infecţiei urinare este de primă importanţă. În acest scop urina trebuie recoltată în condiţii cît mai sterile. Tehnica de recoltare a urinii din mijlocul jetului urinar pare cea mai potrivită. Cateterizarea uretrei este rareori necesară şi trebuie rezervată numai bolnavilor gravi sau nedeplasabili. Este de asemenea folosită, mai ales la copii, pentru recoltarea de urină.

În pielonefrita cronică, urocultura este deseori sterilă sau arată un număr mai mic de germeni ($<10^5$ germeni/ml), deseori variați. În aceste situații, constatarea la uroculturi repetate a unui număr sub 10^5 germeni/ml poate fi considerată semnificativă clinic.

Odată ce bacteriuria a fost constatată, trebuie dovedită originea ei renală. În acest scop, s-a folosit cateterizarea ureterelor, dar metoda este periculoasă și se preferă metoda Fairley (v. Infecția urinară).

Deși aceste metode arată că bacteriile vin de deasupra joncțiunii vezico-ureterale, este necesar să se găsească teste care să precizeze dacă bacteriile vin din parenchimul renal sau rezultă din infecția limitată la ureter sau pelvisul renal.

Sedimentul urinar. Leucocitele se observă frecvent în evoluția pielonefritei cronice, fiind mai abundente în timpul puseurilor acute de boală. Nu există o corelație strînsă între bacteriurie și leucociturie. Deseori leucocitele lipsesc cînd există bacteriurie semnificativă. În plus, leucocituria se întîlnește în majoritatea bolilor renale cronice în absența infecției urinare și, de aceea, leucocituria nu poate servi ca test de *screening* pentru infecțiile urinare.

Piuria ar fi mai semnificativă, iar prezența cilindrilor leucocitari este considerată ca un semn important de pielonefrită cronică. Ei se întîlnesc însă la un număr redus de bolnavi. Pentru identificarea lor se recomandă colorația peroxidazică Sato și Shaji, modificată de Koyl.

Celulele Sternheimer-Malbin, considerate mult timp patognomonice pentru pielonefrita cronică, și-au pierdut din importanța diagnostică.

Hematuria se întîlnește rareori în cursul pielonefritei cronice și este inferioară leucocituriei.

Proteinuria este moderată (1—2 g/24 de ore) și rareori depășește 3 g/24 de ore). Cînd depășește valoarea de 3—5 g/24 de ore, trebuie suspectată altă boală renală sau asocierea hipertensiunii maligne și insuficienței cardiace.

Pattern-ul electroforetic urinar poate fi tubular, glomerular sau mixt. Proteinuria, cînd este prezentă, conține o cantitate crescută de gamaglobuline, la determinările cantitative, fapt ce este considerat util pentru diagnostic.

Serotiparea germenilor din urina bolnavilor cu bacteriurie contribuie la aprecierea persistenței infecției cu același germen sau a reinfecției cu alți germeni sau tipuri ale aceluiași germene. Serotiparea se folosește în special pentru infecțiile cu *E. coli*.

Examenul sîngelui poate evidenția, uneori, creșterea VSH, care nu constituie un criteriu de evoluție a bolii și anemie cu caracter normocrom, uneori ca singura manifestare incipientă de boală. Leucocitoza cu neutrofilie se observă în situațiile cu febră mare (de obicei acutizări).

Ureea, acidul uric și creatinina sînt crescute în fazele tardive ale bolii, cînd apare insuficiența renală.

Probele funcționale renale. Se poate aprecia că există trei caracteristici ale profilului funcțional renal în pielonefrita cronică, care însă nu sînt patognomonice pentru diagnostic:

1. Scăderea capacității de concentrare a urinii, care poate produce poliurie și polidipsie. Spre deosebire de alte boli parenchimatoase renale cronice, această anomalie apare de timpuriu în evoluția pielonefritei cro-

nice, înaintea scăderii filtrării glomerulare. Funcţional, nefronii sînt rezistenţi la vasopresină şi lipsa de apă.

Osmolaritatea urinară, în timpul probei de concentraţie, este sub 500—600 mOsm/l. În cazurile severe, densitatea urinară scade la 1 010—1 005. Dacă pielonefrita cronică este unilaterală, densitatea urinară oscilează între 1 012—1 018.

2. Acidoza hipercloremică se deosebeşte de acidoza renală tubulară clasică, prin dovada scăderii funcţiei renale şi pH acid al urinii. Acidoza din pielonefrita cronică se produce pe seama acidităţii titrabile (acidoză tubulară) şi nu pe seama scăderii eliminării amoniului (acidoză uremică). Cloremia poate atinge 120—125 mEq/l în condiţiile unei retenţii azotate moderate (1,5—2 mg% creatinină) şi, iniţial, nu este însoţită de creşterea sulfaţilor şi fosfaţilor în ser. Hipercloremia este însoţită de hiperpotasemie.

3. Creşterea eliminărilor urinare de sodiu ar explica parţial incidenţa scăzută a hipertensiunii la aceşti bolnavi. Restricţia severă de sodiu, în absenţa hipertensiunii severe şi insuficienţei cardiace, trebuie să fie evitată. Determinarea excreţiei urinare de sodiu, la un bolnav, bine hidratat după administrarea unei cantităţi fixe de sodiu — timp de 5—7 zile —, exprimă cu acurateţe necesarul de sodiu.

Aceste anomalii funcţionale reflectă alterarea precoce a medularei renale în pielonefrita cronică. În fazele avansate ale bolii se produce şi alterarea funcţiilor glomerulare şi tubulare, profilul funcţional al bolii fiind similar cu cel al altori boli renale ce duc la insuficienţă renală.

Examenul radiologic. Urografia furnizează date extrem de importante pentru diagnostic şi oferă o bună vizualizare a parenchimului şi sistemului colector renal, chiar la pacienţii cu insuficienţă renală. La aceştia nu este necesară restricţia de apă în cursul nopţii. Tomografia, în timpul administrării substanţei de contrast, poate fi folositoare. Dacă *clearance*-ul la creatinină este sub 30 ml/min, urografia trebuie evitată, preferîndu-se ecografia sau tomografia renală.

Se observă reducerea globală a dimensiunilor umbrelor renale, adesea disproporţionată, unul din rinichi fiind şi mai redus de mărime. Conturul renal este adesea neregulat, cu numeroase depresiuni, asociate cu turtirea, neregularitatea şi dilataţia sistemului pielo-caliceal. S-a considerat patognomonic, pentru pielonefrita cronică, prezenţa cicatricei corticale, asociată subţierii şi turtirii papilei subiacente.

Prezenţa hidronefrozei sau hidroureterului sugerează obstrucţia.

La copiii cu infecţie urinară este necesară şi cisto-ureterografia, deoarece jumătate din aceştia au reflux vezico-ureteral.

La bătrîni se impune examinarea prostatei şi a reziduului vezical.

În situaţiile cînd nu se vizualizează căile urinare, se impune explorarea instrumentală urologică complexă.

Biopsia renală. Deoarece leziunile anatomopatologice din pielonefrita cronică sînt parcelare şi nespecifice, biopsia renală percutanată nu prezintă importanţă diagnostică. Dacă, însă, se pot face culturi din fragmentele de biopsie sau prin tehnici de imunofluorescenţă, ce pot identifica antigene bacteriene, ea poate deveni utilă.

Forme clinice. S-au descris numeroase forme clinice de pielonefrită, în originea infecţiei, uni- sau bilateralitatea leziunilor, caracterul simptomatic sau asimptomatic primar sau secundar al inflamației, tipul global sau parțial al IRC, vîrsta, sexul, starea fiziologică, natura factorilor cauzali.

1. *Forma comună, bilaterală, clasică* este cea mai frecventă și a servit ca model de prezentare.

2. *Forma latentă*, cu, sau fără anemie, este descoperită de obicei cînd se instalează simptomatologia uremică.

3. *Forma hematurică*, cu hematurie recidivantă, intermitentă, trebuie deosebită de glomerulonefrita cronică.

4. *Forma bilaterală hipertensivă* se întîlnește mai frecvent decît *forma unilaterală hipertensivă*, în care HTA poate căpăta aspectul de HTA malignă. Diagnosticul este favorizat de urografie.

5. *Forma cu insuficiență renală cronică globală* se descoperă tardiv, în stadiul de insuficiență renală, și diagnosticul ei este dificil.

6. *Forma cu insuficiență renală cronică parțială* este rar întîlnită și îmbracă diverse aspecte clinice, ca diabetul insipid nefrogen pitresinorezistent, întîlnit în special la copii, caracterizat prin poliurie, polidipsie, semne de deshidratare acută, acidoză renală hipercloremică, sau nefrită cu pierdere de sare ori, nefrită cu pierdere de potasiu sau calciu. Toate aceste forme clinice pun probleme deosebite de diagnostic diferențial cu tubulopatiile și bolile endocrine.

7. *Forma abacteriană* — în care infecția urinară nu se poate evidenția în istoric iar bacteriuria este absentă și diagnosticul se face în stadiul de insuficiență renală. Existența ei ca entitate este controversată.

8. *Pielonefrita gravidică* apare la gravide. Prezintă risc deosebit pentru făt și poate avea o evoluție severă.

9. *Pielonefrita cronică obstructivă* poate fi uni- sau bilaterală și prezintă importanță deoarece prin ridicarea obstacolului se poate opri evoluția spre insuficiență renală.

10. *Pielonefritele asociate* se întîlnesc în diabetul zaharat, hipokaliemie, gută, HTA, nefrocalcinoză, glomerulonefrită cronică, nefroangioscleroză.

Diagnosticul este dificil. Dificultatea rezultă din:
— absența frecventă a simptomelor și semnelor de afectare renală;
— posibilitățile reduse de apreciere a afectării renale în prezența bacteriuriei;
— apariția tardivă a modificărilor radiologice specifice;
— lipsa de specificitate a modificărilor histologice.

Aceste considerente au dus la folosirea pentru diagnosticul pielonefritei cronice a unor criterii care să dovedească prezența infecției urinare și a modificărilor funcționale renale determinate de aceasta. Criteriul radiologic poate fi folosit numai dacă există modificări semnificative; în absența lor, diagnosticul nu poate fi infirmat.

În practica clinică, constatarea unei bacteriurii semnificative ($>10^5$ germeni/ml) și a unei osmolarități urinare scăzute, asociate unor modificări radiologice caracteristice, cînd există, permit diagnosticul.

Istoricul de infecție urinară, leucociturie, cilindri leucocitari, dureri lombare sînt elemente care ajută la orientarea diagnosticului, dar nu-i conferă certitudine.

Diagnosticul de pielonefrită cronică este bine să fie rezervat numai pentru cazurile cu bacteriurie.

În situațiile cînd lipsesc datele cu privire la infecția urinară, dar există modificări funcționale renale: scăderea capacității de concentrare, acidoză, pierdere de sodiu prin urină și modificări radiologice, este preferabil să se folosească termenul de nefrită interstițială pînă la determinarea etiologiei exacte.

Odată diagnosticul de boală stabilit, trebuie să se facă în continuare eforturi pentru stabilirea caracterului primitiv sau secundar al bolii, formei clinice și stadiului evolutiv.

Din aceste motive, se impune un examen fizic complet, controlarea tensiunii arteriale, explorarea bazinului, tușeul rectal pentru examinarea prostatei. Pentru precizarea bacteriuriei sînt necesare două uroculturi pozitive cu același germen, cu 10^5 germeni/ml sau mai mult, urina fiind recoltată de la mijlocul jetului urinar.

Odată infecția urinară constatată, urografia, trebuie efectuată la toți bărbații și la toți copiii. La femei, urografia poate fi efectuată și după repetarea infecției urinare.

Ori de cîte ori este posibil, se impune practicarea probelor funcționale la toți pacienții cu infecție urinară, osmolaritatea urinară fiind de importanță deosebită. Uneori, la pacienții cu infecții urinare recurente, reziduu vezical, hematurie sau cateterizări uretrale, este necesar să fie folosită cistoscopia.

Diagnosticul diferențial se face cu glomerulonefritele, necroza papilară, infarctul renal, abcesul perinefretic, nefroangioscleroza.

Necroza papilară este o complicație mai puțin frecventă a infecției urinare și a pielonefritei și apare frecvent la diabetici, la bolnavii care folosesc multe analgezice și în siclemie. Pacienții se plîng de dureri lombare violente cu caracter colicativ și prezintă hematurie importantă. Urografia evidențiază modificări la nivelul papilei.

Glomerulonefritele. Glomerula nefrită acută cu hematurie și cilindri leucocitari poate fi dificil de diagnosticat și doar prezența cilindrilor hematici, densitatea urinară crescută, lipsa infecției urinare pot ajuta la diferențiere.

Pacienții cu poliarterită, LED au un număr mare de leucocite în urină, cu mai puține hematii și pot pune problema de diagnostic. Polinevrita, eozinofilia, nodulii cutanați, celulele LE., FAN., semnele de afectare pluriviscerală orientează diagnosticul.

Glomerulonefritele cronice în stadiul terminal pot fi ușor considerate pielonefrite cronice și numai datele de anamneză, hematuria predominantă, proteinuria mai mare, lipsa infecției urinare, HTA mai frecventă ar putea orienta diagnosticul, deși sînt totuși foarte dificil de diferențiat.

Infarctul renal se caracterizează prin dureri lombare violente și hematurie, asociate unor condiții favorizante.

Abcesul perinefretic poate fi și o complicație a pielonefritei cronice. Se caracterizează prin dureri lombare, accentuate de mișcare, semn Giordano pozitiv, frisoane, febră, uneori edem al peretelui lombar. Diagnosticul este frecvent ignorat și se pune, deseori la autopsie. Puncția spațiului retrorenal și apariția substanței de contrast în aria perirenală oferă indicatii specifice de abces perinefretic.

Nefroangioscleroza se caracterizează printr-un sediment urinar sărac, urocultură negativă, probă de concentrație mult timp normală, absența de modificări radiologice renale; sînt însă prezente modificări la nivelul aparatului cardio-vascular.

Uneori, pacienți cu pielonefrită unilaterală și HTA trebuie diferențiați de cei cu HTA esențială, deoarece nefrectomia, în primul caz, poate vindeca HTA. Pentru diagnosticul de HTA secundară renală, pielonefritică, pledează vîrsta tînără, lipsa antecedentelor ereditare de HTA, existența modificărilor urografice, constatarea leucocituriei. Densitatea urinară, dacă rinichiul contralateral este normal, ajută la diagnostic.

Rinichiul ischemic din HTA reno-vasculară trebuie deosebit de rinichiul atrofic pielonefritic cu HTA, ceea ce este posibil cu ajutorul angiografiei și explorării renale diferențiate. Obstrucția arterei renale și a ramurilor sale, concentrația scăzută a sodiului urinar și concentrația mai crescută a creatininei față de rinichiul opus pledează pentru rinichiul ischemic.

Complicații. Pielonefrita cronică poate duce la insuficiență renală progresivă și deces. Mai puțin frecvent se întîlnesc hipertensiunea arterială, preeclampsia, prematuritatea, anomaliile congenitale și infecțiile fetale, bacteriemia cu germeni gramnegativi, osteomielita, endocardita bacteriană, acidoza tubulară renală, nefrocalcinoza, litiaza renală, perinefrita sclero-lipomatoasă, necroza papilară.

La copii, anomaliile metabolismului calciului și fosforului pot duce la osteopatie renală încă din stadiile mai timpurii ale bolii.

Prezența hipertensiunii arteriale este evaluată între 22 și 70% din cazuri. Ea este mai frecventă în fazele mai înaintate ale bolii, cînd apare și insuficiența renală. Dovezile clinice care sugerează că pielonefrita cronică este o cauză de hipertensiune sînt:

— coexistența frecventă a celor două boli;

— hipertensiunea arterială poate fi agravată de infecțiile acute și tratamentul infecției poate fi asociat cu scăderea presiunii sanguine;

— hipertensiunea poate fi ameliorată, în unele situații, prin nefrectomie, iar pacienții normotensivi pot deveni hipertensivi în urma atacurilor acute recurente de pielonefrită.

La bolnavii cu pielonefrită cronică și hipertensiune, există o incidență considerabil mai crescută de hipertensiune malignă (15—20%) față de hipertensivii obișnuiți (2%).

La pacienții cu hipertensiune arterială esențială, infecția urinară poate agrava evoluția hipertensiunii, morbiditatea și mortalitatea fiind mai crescute.

Evoluție și prognostic. Istoria naturală a pielonefritei nu este binecunoscută.

Progresiunea bolii, cu sau fără bacterii viabile în rinichi, poate duce la insuficiență renală și moarte după mulți ani de la infecția inițială.

Prognosticul la copii este mai sever. La copiii în vîrstă de pînă la 2 ani, cu anomalii congenitale obstructive, se constată frecvent infecții fatale. Ulterior, în afara unei recurențe a infecției, starea generală poate rămîne bună. Hipertensiunea sau insuficiența renală apare rareori. Numai un mic grup decedează la adolescență sau la vîrsta de 20—30 de ani, cu sau fără hipertensiune. Afectarea renală progresivă, în aceste cazuri, poate rezulta din infecții repetate. Cei mai mulți din acești pacienți sînt femei.

Pielonefrita la gravide apare mai frecvent la femeile cu afectare renală preexistentă.

Moartea prin pielonefrită poate apare în primii 2 ani de viață. La copiii mai mari, moartea prin pielonefrită este rară; de asemenea se constată foarte puține decese la pacienții sub vîrsta de 40 de ani. Mortalitatea la femei începe să crească după vîrsta de 40—50 de ani. O importantă creștere a mortalității, cînd se produce o egalizare a mortalității în funcție de sexe, se observă după vîrsta de 60 de ani.

Se consideră că, odată apărută insuficiența renală, durata de supraviețuire a bolnavilor cu pielonefrită cronică este mai mare comparativ cu glomerulonefritele cronice cu același grad de afectare renală. Apariția HTA reprezintă un factor agravant, care grăbește evoluția spre insuficiență renală.

Prognosticul pielonefritelor cronice obstructive este mai favorabil decît al celor neobstructive, deoarece îndepărtarea obstacolului poate opri evoluția spre insuficiență renală.

În general, prognosticul bolii depinde de precocitatea diagnosticului, tratamentului antibiotic aplicat, prezența HTA și existența unui obstacol ce poate fi rezolvat chirurgical.

Tratamentul este dificil. Nu există o schemă comună de tratament al tuturor formelor de boală, iar în cadrul aceleiași forme clinice, tratamentul trebuie să țină seama de prezența sau absența insuficienței renale.

Tratamentul trebuie să cuprindă tratarea infecției urinare, corectarea factorilor care favorizează infecția parenchimului renal, corectarea tulburărilor asociate alterării funcției renale.

Aceste obiective terapeutice se realizează prin măsuri generale, chimio- și antibioterapie, tratamentul disfuncției tubulare și hipertensiunii arteriale. Prezența insuficienței renale cronice necesită adaptarea posologiei drogurilor la gradul acesteia.

Măsurile generale urmăresc să asigure bolnavului un regim dietetic adecvat, un regim satisfăcător și corect de viață și măsuri de combatere a alcalinității urinii.

Regimul dietetic trebuie să fie echilibrat și să contribuie la modificarea pH-ului urinar, pentru a spori eficiența tratamentului antibiotic. Aportul hidric trebuie să fie suficient, în medie 2—3 litri/24 de ore, cunoscut fiind că diureza crescută combate infecția urinară prin diluția germenilor și diminuarea hipertonicității medularei. Vor fi folosite: apa potabilă, ceaiurile diuretice, apele minerale.

Pentru combaterea alcalinității urinei, se recomandă un regim alimentar acidifiant care cuprinde carne, ouă, brînză, făinoase. Sarea se va folosi în cantități de 6—7 g/24 de ore.

Pentru corectarea pH-ului urinar alcalin, se va adăuga metionină 8—12 g/24 de ore sau acid clorhidric diluat — 10 ml de 3 ori pe zi, urmărindu-se obținerea unui pH urinar de 5,5. În caz de insuficiență renală această medicație nu va fi folosită.

Tratamentul chimioterapic și antibiotic, pentru a avea succes, trebuie să includă:

— identificarea agentului infecțios (posibilă în 75% din cazuri) și a sensibilității sale la antibiotice și chimioterapice;

— înlăturarea factorilor care favorizează infecția, prezentă la un număr mare de bolnavi (80% din cazuri): refluxul vezico-ureteral, hipotonia căilor urinare, ptoza renală, cuduri bazinetale, litiaza urinară, malformațiile congenitale, constipația, colita, infecții de vecinătate, guta, hipercalcemia, hipokaliemia;

— corectitudine în stabilirea și aplicarea tratamentului.

Se începe un tratament de atac de 3—4 săptămîni, urmat de un tratament de lungă durată, care poate fi aplicat continuu în doze reduse, timp de mai multe luni pînă la un an sau intermitent 7—10 zile lunar în doze mari, timp de ani de zile. Este bine ca tratamentul prelungit să se facă cu schimbarea antibioticului la fiecare cură, bineînțeles în funcție de rezultatele antibiogramei.

Tratamentul antimicrobian nu are nici o șansă de reușită dacă nu este recunoscută și îndepărtată cauza favorizantă, reprezentată de cele mai multe ori de obstacole în calea fluxului urinar. Chiar în prezența insuficienței renale, intervenția chirurgicală pentru ridicarea obstacolului este indicată.

Nu există o concordanță perfectă între sensibilitatea germenului *in vitro* și *in vivo.*

Insuficiența renală impune reducerea dozelor de antibiotice și evitarea sulfamidelor, antisepticelor urinare și antibioticelor nefrotoxice.

Tratamentul antiinfecțios trebuie efectuat și în cazurile în care bacteriuria este sub nivelul semnificativ (10^5 germeni/ml) sau nu este identificată, dacă există semne clinice de infecție urinară (dureri lombare, febră, frisoane, polaki-disurie și leucociturie).

Terapia antiinfecțioasă trebuie să fie de lungă durată: luni, ani.

În alegerea drogului antiinfecțios trebuie să se țină seama de cîteva principii:

— să aibă un spectru cît mai limitat la agentul infecțios izolat din urină;

— să se elimine predominant prin urină sub formă de metaboliți activi;

— să nu precipite în urină, indiferent de pH;

— să fie bine tolerat;

— să producă cît mai puțină rezistență microbiană.

Deoarece, în practică, peste 80% din infecțiile urinare sînt produse de *E. coli,* se va folosi, pînă la obținerea rezultatului antibiogramei, unul din următoarele chimioterapice: Biseptol 2 capsule la 12 ore sau Nitrofurantoin 5—7 mg/kilocorp/zi, repartizat în 4 prize. După 24—48 de ore, antibiograma va oferi indicii de continuare a terapiei.

În infecțiile urinare cu *E. coli,* în afară de Nitrofurantoin și Biseptol se pot folosi: Ampicilină, 500 mg — 1 g de 4 ori pe zi per oral sau i.m.; Amoxicilină (Amoxil), 25—50 mg/kilocorp/zi, repartizat în 3—4 prize; Pivampicilină (Maxifen), Doxycyclin (Vibramicină — indicată și în insuficiența renală) 200 mg în prima zi, apoi 100 mg zilnic; Gentamicina în doză de 3 mg/kilocorp/zi, în 3 administrări i.m. la 8 ore — în caz de insuficiență renală, trebuie folosită numai atunci cînd germenul microbian este rezistent la alte antibiotice (care au fost folosite, dar fără rezultat) și în dozele și ritmul de administrare în funcție de *clearence*-ul la creatinină.

În cazul infecțiilor urinare cu *Proteus* pot fi folosite: Ampicilina, Amoxicilina, Pivampicilina, Gentamicina, Amikacina, Cephalosporinele (Cefamandol, Cefalotin, Cefoxitina, Tobramicina).

Un efect bun se obține prin asocierea unui aminoglicozid cu o cefalosporină, de ex. Gentamicină cu Cefamandol (2—4 g/24 de ore).

Pentru infecțiile cu *Klebsiella* se folosesc: Ampicilina, Pivampicilina (25—50 mg/kilocorp/zi, în 3—4 prize), Gentamicina asociată cu cefalosporină sau Ampicilină cu Nitrofurantoin.

În cazul piocianicului *(Pseudomonas aeruginosa)* se folosesc: Gentamicina, Carbenicilina (3—4 g/24 de ore), Polmixin B. Se recomandă asocierea între un aminoglicozid și Carbenicilină. Recent, asociația Tobramicină (1—3 mg/kilocorp/zi, în 3 prize) și Tricarcilina (1—3 g/24 de ore, i.m.) pare foarte eficientă. Se poate înlocui Tobramicina cu Amikacina (1 g/zi, în 2 administrări de cîte 500 mg).

Stafilococul auriu este influențat de tratamentul cu Oxacilină (4—12 g/24 de ore), Cefalotin (4—12 g/24 de ore), Lyncomicin (1,5—2 g/24 de ore).

În cazurile de pielonefrite cronice obstructive, pînă la ridicarea obstacolului și în absența insuficienței renale, se vor folosi substanțe cu acțiune bacteriostatică ca de exemplu: Methenamina (1,5—2 g/24 de ore) sau Nitrofurantoinul (5—7 mg/kilocorp/24 de ore), care se vor administra în cure alternative.

Pentru sporirea activității antibacteriene pH-ul urinii va fi acidifiat sub 5,5.

Efectele tratamentului antiinfecțios trebuie urmărite prin uroculturi repetate la sfîrșitul tratamentului apoi lunar timp de 3 luni, și ulterior la 3 luni — timp de 1 an.

Rezultate bune se obțin prin tratarea infecției renale numai în cazurile infecțiilor acute. În infecțiile cronice rezultatele sînt adesea nesatisfăcătoare, chiar dacă tratamentul este de durată.

Tratamentul hipertensiunii arteriale nu este deosebit de tratamentul folosit pentru combaterea ei în alte boli renale cu RTA.

În cazul pielonefritei cronice unilaterale hipertensive, este indicată nefrectomia, dar după explorarea amănunțită a rinichiului controlateral.

Tratamentul simptomatic își găsește justificarea în combaterea anemiei prin antibiotice și transfuzii de sînge. Se folosesc, de asemenea, preparate de fier și anabolizante. Vărsăturile se combat cu Reglan (1 fiolă i.m., de 3 ori pe zi), Torecan (1 fiolă i.m., de 3 ori pe zi). Pentru combaterea durerilor poate fi folosit sulfatul de codeină (30 mg per oral la 4—6 ore).

Tratamentul disfuncțiilor tubulare se face în funcție de rezultatul investigațiilor de laborator. Pierderile de sodiu se corectează cu clorură de sodiu (10—30 g), bicarbonat de Na (8—10 g/zi), acidoza cu THAM iar hipokaliemia cu potasiu (2—4 g clorură de potasiu în 24 de ore; uneori se ajunge pînă la 20 g).

În prezența insuficienței renale chiar foarte avansate, pielonefrita cronică, spre deosebire de glomerulonefrita cronică, poate beneficia de tratament antibiotic și de substituție asociat tratamentului simptomatic, deoarece chiar în fazele avansate ale insuficienței renale tratamentul poate ameliora tulburările apărute în urma afectării funcțiilor tubulare.

Tratamentul antibiotic, în condițiile insuficienței renale, trebuie să se facă numai cu antibiotice lipsite de toxicitate renală ca de exemplu: Penicilină, Cephalosporine, Ampicilină, Vibramicină, Biseptol.

Pielonefrita cronică la gravide întîmpină dificultăți serioase, pe de o parte datorită riscului sporit pentru făt, iar pe de altă parte datorită bolii de bază și efectelor posibile teratogene ale medicației antiinfecțioase. Condițiile sarcinii fac tratamentul antiinfecțios dificil, stazei mecanice adăugîndu-i-se cea produsă de hipotonia uretero-pielică prin cantitățile sporite de estrogeni. Tratamentul antiinfecțios se face inițial cu doze mari, timp de 4 săptămîni, după care se continuă cu un tratament de lungă durată (luni, ani), cu Nitrofurantoin. În prezența bacteriuriei asimptomatice, tratamentul se face după organogeneza fetală. Durata este în funcție de rezultatele uroculturilor, cu durată de minimum 10 zile. Antibioticele și chimioterapicele ce pot fi folosite sînt:

1. Nitrofurantoin (100 mg de 3 ori pe zi — timp de 10 zile);
2. Ampicilină (250 mg de 4 ori pe zi — timp de 10 zile);
3. Cefalexina (Keflex) 250 mg de 4 ori pe zi).

Gravidele cu bacteriurie asimptomatică trebuie urmărite prin uroculturi repetate în tot cursul sarcinii. Cele care au recurențe de bacteriurie asimptomatică pot fi menținute pe terapie antiinfecțioasă tot cursul sarcinii și 2 săptămîni după naștere. Se poate administra 100 mg Nitrofurantoin în fiecare seară.

Cu toate succesele realizate în tratarea pielonefritelor cronice, există numeroase eșecuri (30% succese), care se datoresc:

— infecțiilor urinare nedescoperite, netratate datorită simptomatologiei minore;

— recidivelor frecvente, nediagnosticate la timp;

— intervenției posibile a mecanismelor imunologice de autoîntreținere.

Din aceste motive este mai ușor a face profilaxia pielonefritelor cronice prin tratarea corectă și precoce a pielonefritelor acute, eradicarea infecțiilor din regiunea perineală la femei, tratarea constipației, tratarea afecțiunilor care favorizează infecția urinară, evitarea explorărilor instrumentale ale tractului uro-genital; dacă aceasta nu este posibil, se vor folosi tehnici riguroase de dezinfecție.

NEFRITELE INTERSTIȚIALE TOXIC-MEDICAMENTOASE

În ultimele decenii tot mai numeroase lucrări semnalează frecvența crescută cu care substanțe toxice, profesionale și neprofesionale, și anumite droguri afectează interstițiul renal, fie prin mecanism toxic direct, fie ca urmare a unor reacții de hipersensibilizare.

Din grupul acestor nefrite interstițiale, nefrita interstițială prin abuz de analgetice, cea mai bine conturată nosologic, va fi folosită pentru prezentare.

NEFRITA INTERSTIŢIALĂ PRIN ABUZ DE ANALGETICE

Etiologie. În urmă cu aproximativ 3 decenii, în Elveţia, a fost semnalată, de Spühler şi Zollinger, apariţia unei nefropatii interstiţiale cronice la un grup de bolnavi care aveau comun în anamneză consumul crescut de analgetice ce conţineau fenacetină (Saridon). Ulterior, şi alte grupe de cercetători au confirmat existenţa acestei afecţiuni. Într-un studiu epidemiologic efectuat în Elveţia pe 623 lucrătoare, mari consumatoare de analgetice conţinînd fenacetină urmărite pe o perioadă de 10 ani, Durbach U. şi colab. (N. Engl. J. med., 1983, 308, 357—362) au constatat că utilizarea abuzivă a acestor droguri timp de o decadă, a avut ca urmare o creştere a incidenţei afectării funcţiei renale şi a mortalităţii de cauză renală faţă de lucrătoarele ce consumau sporadic sau deloc asemenea analgetice, incidenţa absolută a alterării funcţionale şi a mortalităţii rămînînd însă mică chiar la marile consumatoare.

Nefrotoxicitatea analgeticelor este suspectată după ingestia unei cantităţi de aproximativ 2 kg din aceste substanţe şi devine aparentă după ingestia a aproximativ 7 kg. La unii bolnavi cu nefropatie prin analgetice a fost întîlnit consumul a 20—50 kg de astfel de medicamente. Cu toate acestea, s-a arătat că mulţi pacienţi pot ingera regulat analgetice fără a se putea demonstra o incidenţă mai crescută a bolii renale, în comparaţie cu pacienţii care folosesc analgetice sporadic sau nu le folosesc deloc Afirmaţia este valabilă în special în cazul pacienţilor care iau analgetice ce conţin un singur drog (fenacetina sau aspirina) şi nu o combinaţie de droguri (fenacetină şi aspirină). Există studii clinice şi experimentale care afirmă nefrotoxicitatea mai puternică a combinaţiilor de analgetice, decît a fenacetinei singure. S-a sugerat că dintre analgetice, acidul acetilsalicilic ar fi cel mai toxic. Cu toate acestea, în prezent, se consideră că fenacetina, prin metabolitul său principal, n-acetil-para-aminofenol, constituie cauza nefropatiei analgezice.

Patogenie. Mecanismul prin care fenacetina provoacă nefropatie interstiţială continuă să fie subiect de discuţie, deoarece încă nu s-a reuşit să fie produsă experimental.

1. Mulţi autori au incriminat acţiunea nocivă a ingredientelor cu care este asociată fenacetina în diverse preparate. Astfel, este demonstrată acţiunea toxică renală a acestor asocieri: acidul salicilic şi derivaţii săi au acţiune tubulotoxică, amidopirina determină frecvent necroză papilară, cofeina modifică circulaţia intrarenală crescînd concentraţia medulară a aspirinei etc.

2. Alţi cercetători consideră că fenacetina diminuă rezistenţa renală la infecţii. Aceasta s-ar datora unor tulburări circulatorii provocate de acţiunea methemoglobinizantă sau sulfhemoglobinizantă a fenacetinei sau a metaboliţilor săi (N-acetil-p-aminofenol).

3. În prezent, se cunoaşte foarte bine metabolismul fenacetinei. S-a dovedit că leziunile renale apar la subiecţii care consumă aproximativ 5—10 kg de fenacetină într-un interval de 7—9 ani.

Recordul privind consumul de fenacetină aparţine unui bolnav care a consumat 7 kg de fenacetină (Zollinger). Este de asemenea citat (Gsell) un bolnav care a consumat 50 kg de fenacetină, cuprinsă în 200 000 tablete ingerate în decursul mai multor ani.

Pe baza cercetărilor din ultima vreme, se consideră că nefropatia interstiţială prin fenacetină are la bază o reacţie de hipersensibilizare întîrziată a rinichiului la fenacetină. Fenetidina (metabolit intermediar al fenacetinei) formează cu glicoproteinele ţesutului medulo-papilar renal un alergen chimic, care determină ulterior un răspuns alergic de tip întîrziat.

În acest sens, Raoflaud şi Dudech aduc următoarele argumente:

— fenacetina prezintă experimental acţiune alergică la nivelul pielii;

— geneza alergenului chimic (fenetidina) este dependentă de o doză optimă de fenacetină;

— leziunea renală iniţială se află în medulara externă, unde se găseşte concentraţia cea mai ridicată de fenetidină;

— histopatologic, nefrita interstiţială prin fenacetină este asemănătoare leziunilor produse de rejetul cronic posttransplant renal;

— anemia din nefrita interstiţială prin fenacetină se produce printr-un mecanism imunohemolitic.

Rezultă, deci, că nefrita interstiţială prin fenacetină recunoaşte o patogenie alergică de tip întîrziat.

Morfopatologie. Primele manifestări morfologice apar în medulara internă a rinichiului şi constau din scleroză interstiţială cu inflamaţie minimă, degenerescenţă şi atrofie tubulară. Cu timpul, apar zone focale de necroză papilară şi medulară; uneori, necroza de tip papilar poate cuprinde tot bazinetul. Întreaga zonă medulară suferă un proces sclerozant şi degenerativ. Se adaugă, în această fază, infiltraţia cu celule mononucleare de tip inflamator. Tubii renali prezintă atrofie marcată şi îngroşarea membranei bazale. În final, procesul fibrozant şi inflamator se extinde la interstiţiul cortical. Secundar afectării interstiţiului apare atrofia structurilor corticale. Se produc fibroză periglomerulară, scleroză glomerulară şi nefroscleroză arteriolară. Rinichii sînt mult reduşi ca volum, deformaţi, cu cicatrice medulare şi corticale. Modificările funcţionale renale însoţesc modificările anatomopatologice.

Fiziopatologie. Deşi au fost emise numeroase ipoteze privind mecanismul de acţiune a fenacetinei, acţiunea sa nefrotoxică nu poate fi neglijată. Ea se exercită, în special, prin intermediul principalului său metabolit N-acetil-para-aminofenolul. Locul de acţiune este la nivelul papilelor medularei renale, unde se concentrează similar ureei.

Există dovezi în favoarea afectării primare a sistemului vascular al anselor Henle, cu distrugerea nefronului şi reacţie interstiţială. Fibroza apare în interiorul şi în jurul ramificaţiilor vaselor *rectae*, al căror număr pe secţiune transversală este redus. Leziunile par a fi agravate de asocierea analgeticelor şi de deshidratare. Acidul acetilsalicilic poate contribui la afectarea renală prin decuplarea fosforilării oxidative.

În parte, nefrotoxicitatea pare a fi legată şi de producţia methemoglobinei, sulfhemoglobinei şi altor produşi de oxidare.

Fenacetina poate produce hemoliza evidentă a eritrocitelor normale, cînd este administrată în doze mari. Eritrocitele îmbătrînite sau cele provenite de la pacienţii uremici sau cu deficite enzimatice sînt afectate de doze mai mici de fenacetină. Hemosiderina, observată adesea la nivelul tubilor pacienților cu nefropatie analgezică, s-ar datora unei hemolize mai reduse.

Frecvent, s-a observat coexistența infecției renale cu nefropatia analgezică și numeroase întrebări au fost puse cu privire la rolul patogenic al infecției. Deși există o frecvență crescută a infecției urinare simptomatice la pacienții ce abuzează de analgetice, infecția nu este o condiție necesară pentru progresiunea bolii.

Caracteristicile histologice ale pielonefritei cronice se observă mai frecvent în boala avansată și sugerează că rolul infecției constă în agravarea, nu în inițierea insuficienței renale. Modificările funcționale renale apar concomitent cu modificările anatomopatologice.

Tablou clinic. Nefropatia analgezică apare la pacienții în vîrstă de peste 30 de ani, mai frecvent la femei, cu manifestări clinice de cele mai multe ori minore, pînă la apariția insuficienței renale avansate.

Bolnavii prezintă astenie, insomnie, cefalee, asociate unei colorații specifice palid-cenușii a tegumentelor feței și extremităților, mai accentuate după somn. Această colorație specifică a tegumentelor se datorește acțiunii methemoglobinizante și sulfhemoglobinizante a N-acetil-para-aminofenolului.

Caracteristică este anemia, în discordanță cu gradul insuficienței renale, care poate fi însoțită de reticulocitoză marcată. Ea apare în urma efectului toxic al fenacetinei asupra hematiilor, în urma pierderilor gastro-intestinale de sînge și ca urmare a uremiei.

Cu timpul, se instalează poliuria hipostenurică, însoțită de dureri lombare și polaki-disurie, care atrage atenția asupra afectării renale.

În evoluția bolii se întîlnesc episoade frecvente de infecție urinară, uneori asociate cu eliminarea urinară a unor fragmente de papilă renală. În aceste cazuri, apare colica renală cu hematurie macroscopică și deteriorare rapidă a funcțiilor renale. De cele mai multe ori, însă, simptomatologia clinică se instalează insidios, cu insuficiență renală ce apare la pacienți de vîrstă medie, mai ales femei, care au asociate tulburări nevrotice, ulcer gastric sau duodenal, anemie, cefalee și dureri musculare. Alteori, manifestările clinice sînt reprezentate de comă, convulsii, acufene, amețeli, halucinații și demență, care inițial nu-și găsesc explicația.

Sumarul de urină evidențiază la cei mai mulți pacienți proteinurie moderată, sub 2 g/24 de ore, iar sedimentul urinar este caracterizat prin predominanța leucocituriei minime asupra hematuriei. Urocultura poate fi pozitivă la 50% din pacienți. Piuria sterilă trebuie să trezească suspiciune de diagnostic. Uneori, se pot întîlni cilindri hialini.

În urină pot fi observate uneori fragmente de papilă renală.

Încă din stadiile incipiente se constată scăderea capacității de concentrare a rinichilor, iar defectele de acidifiere a urinii traduc suferința tubilor colectori. Se explică astfel poliuria și senzația de sete.

Funcțiile glomerulare sînt mai puțin afectate decît cele tubulare.

Hipertensiunea arterială este absentă sau moderată.

Urografia furnizează date valoroase pentru diagnostic, dacă funcția renală este încă suficientă. Pe clișeele urografice se evidențiază substanță de contrast, extinsă în benzi ce pleacă de la calice; 20—40% din pacienți prezintă semne radiologice de necroză papilară, ca de exemplu semnul inelului, care constă în apariția unei imagini inelare la nivelul papilei. Dacă papila se elimină apare o imagine cavitară.

Diagnostic. Pentru diagnostic sînt importante istoricul cu ingestia unor cantități importante de analgetice și prezența nefritei interstițiale cronice neexplicate prin alte cauze cunoscute.

Uneori, cînd obținerea de date de la bolnav privind consumul de analgetice este dificilă, se pot obține informații, utile de la membrii familiei.

Prezumpția clinică și radiologică crește suspiciunea de diagnostic, deoarece alte cauze de necroză papilară ca: diabetul zaharat, uropatia obstructivă și siclemia sînt asociate rareori cu eliminarea de fragmente de papilă renală necrozată prin urină.

Urografia este anormală și sugestivă la peste 90% din pacienții cu necroză papilară.

Diagnosticul diferențial se face cu alte nefropatii interstițiale, cu nefropatiile glomerulare și cu cele vasculare cronice.

Diagnosticul diferențial cu pielonefrita cronică se face prin constatarea leucocituriei, uroculturilor pozitive, fracției de filtrare nemodificată sau crescută. Uneori, nefropatia prin analgetice se complică cu infecție urinară și numai stabilirea abuzului de analgetice face posibil diagnosticul.

În glomerulonefrita cronică există proteinurie importantă, edeme, hipertensiune arterială, modificări caracteristice ale fundului de ochi și date anamnestice care nu evidențiază abuzul de analgetice.

În nefroangioscleroză există date cu privire la existența hipertensiunii arteriale în antecedentele bolnavului. Lipsesc disuria și polakiuria. Anemia este ușoară. Insuficiența renală se întîlnește mai rar. Există modificări caracteristice ale fundului de ochi și modificări electrocardiografice.

Evoluție. Prognostic. Evoluția nefropatiei analgezica poate fi influențată prin întreruperea ingestiei de analgetice. În acest caz, se constată stabilizarea funcției renale, mai ales dacă creatinina serică este mai mică de 5 mg%. Dacă însă se continuă ingestia de analgetice, apare insuficiență renală progresivă care duce la uremie după 5—10 ani de evoluție.

Există date care sugerează că, la unii pacienți, se pot obține ameliorări ale funcției renale, chiar în stadiile avansate de insuficiență renală și, de aceea, se impune diagnosticul precoce al nefropatiei analgezice în scopul suprimării administrării de droguri analgetice. Cazurile avansate de insuficiență renală se tratează conservator. Anemia trebuie tratată cu masă eritrocitară, mai ales la bolnavii coronarieni.

Atunci cînd tratamentul conservator al insuficienței renale devine insuficient se recomandă hemodializa.

ALTE NEFROPATII INTERSTIȚIALE TOXIC-MEDICAMENTOASE

În afara nefritelor interstițiale prin fenacetină au mai fost semnalate și nefrite interstițiale provocate de: piramidon, fenilbutazonă, acid salicilic și derivații săi, colimicină, sulfonamide, fenindione, nitrofuran, difenilhidantoină, penicilină și analogii săi, meticilină, rifampicină, cefalosporine, azathioprină, sulfinpirazonă, allopurinol, furosemid, diuretice, tiazidice, glifanan, etilen-glicol (antigel), methesifluran, săruri de plumb, fluor, săruri ale metalelor grele etc. Unele generează forme acute, altele forme cronice, în raport cu doza ingerată în unitatea de timp.

Pentru sulfonamide, fenindionă și nitrofuran s-a dovedit un mecanism de acțiune alergic, care determină nefrite interstițiale acute alergice. În acest sens, pledează faptul că se însoțesc de febră, manifestări cutanate alergice, eozinofilie.

Leziunile morfologice se aseamănă cu cele din nefrita interstițială prin analgetice. Același lucru se poate spune și despre tabloul clinic.

Tratamentul lor constă în suprimarea toxicului sau medicamentului În rest, se aplică un tratament simptomatic și patogenic în raport cu manifestările morfologice, clinice și gradul insuficienței renale cronice.

NEFRITELE INTERSTIȚIALE DE CAUZĂ METABOLICĂ

În grupa nefritelor interstițiale metabolice sînt incluse 5 tipuri de nefropatii: nefropatia urică, oxaloza renală, nefrocalcinoza rinichiului kaliopenic și cistinoza renală.

NEFROPATIA URICĂ

Date generale. *Definiție.* Există două tipuri de afectare renală în hiperuricemie: a) nefropatia uratică și b) nefropatia acidurică.

Nefropatia uratică se produce datorită depozitării de urat de sodiu în interstițiul renal și a reacției inflamatorii rezultate. Ea este asociată cu hiperuricemia cronică.

Nefropatia acidurică se produce datorită formării cristalelor de acid uric în tubii colectori, bazinet sau ureter, care produc blocarea fluxului urinar. Această afecțiune se întîlnește în hiperuricacidurie și poate fi împărțită în două tipuri: nefropatia acidurică și litiaza urică. Rareori aceste două afecțiuni pot coexista în același rinichi.

Se consideră, în prezent, că 10—20% din cazurile de hiperuricemii prezintă complicații renale.

În mod normal, uricemia este de 1,5—4,5 mg%. Hiperuricemia apare fie ca rezultat al creșterii producției (uricoformare) de acid uric (aport excesiv de proteine, catabolism crescut al nucleoproteinelor sau hiperpurinosinteza *de novo*), fie al scăderii eliminării (uricozurie) de acid uric (scăderea filtrării glomerulare, creșterea reabsorbției/secreției tubulare de acid uric), fie prin ambele mecanisme.

Cauzele hiperuricemiei pot fi sintetizate în 3 grupe: hiperuricemiile idiopatice, hiperuricemiile secundare și hiperuricemiile asociate.

1. *Hiperuricemiile idiopatice* presupun fie un deficit genetic al hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferazei, fie alte mecanisme: purinosinteză crescută, defect de uricosecreție tubulară. În această categorie intră guta primitivă.

2. *Hiperuricemiile secundare* pot surveni în circumstanțe diferite: creșterea uricoformării (hemopatii maligne), scăderea uricoeliminării renale (insuficiență renală, toxemie gravidică, HTA esențială) sau prin ambele

mecanisme (glicogenoză hepatică), efort muscular intens, intoxicație etilică acută, după administrarea unor medicamente care provoacă uricoeliminare crescută (diuretice, pirazinamide) sau citoliză crescută (citotoxice, corticoizi).

3. *Hiperuricemiile asociate* altor boli și al căror mecanism nu se cunoaște: hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, osteonecroza capului femural, condrocalcinoza articulară difuză.

Leziunile renale apar în cursul oricărei hiperuricemii, dar sînt mai frecvente în cea idiopatică și, în special, în gută.

Deși complicațiile renale ale hiperuricemiilor sînt multiple: litiaza renală și nefropatiile (interstițială, glomerulară, vasculară), în capitolul de față ne vom ocupa numai de nefropatia interstițială.

Frecvența nefropatiilor gutoase este variabilă, după diferite statistici; discordanța dintre ele se explică prin criteriul diferit de recrutare al bolnavilor (proteinurie, HTA, scăderea *clearance*-urilor, hiperazotemie etc.). Dacă se iau în considerare toate anomaliile reno-urinare și, mai ales, leziunile histologice găsite la biopsia renală sau autopsie, frecvența nefropatiilor gutoase este considerabilă. În general, manifestările renale apar după 10—20 de ani de gută, ceea ce explică frecvența crescută după 50 de ani; totuși, poate să apară și la tineri, după o scurtă perioadă de evoluție.

Nefropatia uratică

Este cea de a doua manifestare ca frecvență întîlnită în gută. Insuficiența renală cronică produsă de afecțiune este responsabilă de 17—25% din decesele întîlnite la pacienții cu gută. În absența artritei gutoase, această afecțiune este rară și există doar puține cazuri de afectare renală fără simptomatologia clinică a artritei gutoase. Există numeroase constatări clinice care sugerează că hiperuricemia asociată cu supraproducția de urați este însoțită cu afectarea renală cronică progresivă. Aceste constatări au fost făcute la bolnavii cu afecțiuni mieloproliferative, la cei cu deficiență de hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferaza și la cei cu hiperproducție de urați și gută. Cu toate acestea sînt încă discuții dacă guta, prin sine, este responsabilă de afectarea renală sau dacă hipertensiunea, litiaza, infecția urinară sau vîrsta înaintată, frecvent întîlnite la bolnavii cu gută, sînt factorii primi responsabili pentru nefropatia văzută la bolnavii cu gută.

Anatomie patologică. În nefropatia uratică există caracteristic, depozite de cristale de urat de sodiu în interstițiul medularei și piramidelor cu inflamație cu celule rotunde de jur împrejur. Există fibroză, atrofie tubulară, modificări vasculare la nivelul ghemului capilar glomerular și a vaselor sanguine mai mari din interstițiu. Modificările vasculare de la nivelul glomerulului constau în hialinizarea glomerulilor.

La nivelul arteriolelor se observă hipertrofia intimei și a unei porțiuni din medie. În interstițiu se observă cristale care, cu ajutorul difracției razelor X, s-au dovedit a fi formate din urat de sodiu. Uneori, în interstițiul renal pot fi găsite și cristale de oxalat sau fosfat de calciu, care se pot confunda cu cristalele de urat de sodiu sau acid uric, la microscopia optică obişnuită. Deosebirea este oferită de situarea predominantă în corticală a cristalelor de oxalat de calciu.

Patogenie. Au existat şi există numeroase controverse asupra patogeniei leziunilor din nefropatia uratică. Aceste controverse se datoresc, în parte, numeroşilor factori ca, de exemplu, litiaza urică cu obstrucţie şi infecţie secundară, hipertensiunea arterială (deşi benignă), care pot afecta rinichiul pacienţilor cu gută.

Tradiţional, s-a considerat că leziunile renale apar datorită depozitării cristalelor de uraţi în tubii colectori, cu obstrucţia secundară a porţiunii mai proximale a nefronului, ceea ce duce la dilataţie, atrofie, necroză a celulelor tubulare. Prin eroziune, aceste cristale pătrund în interstiţiu şi duc la inflamaţie şi fibroză.

Mai recent, s-a afirmat că leziunea iniţială este reprezentată de afectarea epiteliului tubular al ansei Henle şi a ţesutului interstiţial din jur.

Tablou clinic. În absenţa simptomelor şi semnelor de litiază sau artrită gutoasă, nefropatia uratică este asimptomatică pînă la apariţia insuficienţei renale şi/sau hipertensiunii.

O manifestare frecvent întîlnită în nefropatia uratică este proteinuria, care apare la 20—40% din pacienţii cu gută. De obicei, această proteinurie este redusă şi intermitentă. Uneori, s-a observat că proteinuria este mai mare decît cea observată în cele mai multe din nefritele interstiţiale cronice (atingînd nivele de, 1—2 g/zi). În aceste cazuri se observă hematurie, hipertensiune arterială cvasiconstantă şi evoluţie mai rapidă spre insuficienţă renală. Aceste manifestări clinice sugerează o nefropatie glomerulară primitivă. În aceste situaţii, examenul anatomopatologic evidenţiază hialinoză glomerulară cu hiperplazie celulară şi leziuni arteriolare frecvente.

Manifestările clinice şi histologice nu au nimic caracteristic şi au provocat discuţii privind relaţia dintre gută şi glomerulonefrită. S-ar putea, însă, ca în aceste cazuri să existe o coincidenţă între gută şi o nefroptie glomerulară de altă etiologie.

Hematuria, piuria şi bacteriuria se întîlnesc rareori.

Hipertensiunea apare la aproximativ 1/3 din pacienţii cu gută şi adesea contribuie la afectarea renală. Nefropatia uratică, la rîndul ei, poate agrava hipertensiunea arterială.

Scăderea capacităţii de concentrare a rinichiului poate fi una din cele mai precoce manifestări ale nefropatiei uratice. Alte anomalii de laborator sînt similare celor găsite în alte nefropatii interstiţiale cronice cu excepţia acelora care privesc anomaliile metabolismului uraţilor.

Pe măsură ce boala progresează, apar insuficienţă renală şi acidoză. În acest stadiu, este dificil de afirmat dacă insuficienţa renală este o consecinţă a hiperuricemiei sau dacă hiperuricemia este rezultatul bolii renale. Numai o anamneză minuţioasă, prin identificarea artritei gutoase, poate sugera că nefropatia uratică poate fi afecţiunea cauzală, deoarece guta este rară în insuficienţa renală cronică de alte etiologii şi gradul nefropatiei uratice este de obicei corelat cu severitatea artritei gutoase.

Urografia, scintigrama renală, evidenţiază rinichi mici, bilateral. În situaţia insuficienţei renale, rinichii sînt foarte reduşi ca volum, cu aspect cicatriceal. Modificările sînt nespecifice pentru nefropatia uratică.

Importanța urografiei rezidă în descoperirea litiazei radiotransparente sau a altor obstacole.

Diagnosticul nefropatiei uratice este foarte dificil. El se bazează mai ales pe constatarea unei nefrite interstițiale cronice (neexplicabile prin alte cauze la un pacient cu gută sau alte boli asociate cu producție crescută de acid uric).

Biopsia renală, rareori, este de ajutor, deoarece cristalele de urat de sodiu sînt foarte rar observate prin metode standard și, în plus, cristalele de urat de sodiu pot fi observate și în alte boli renale, nelegate de tulburările metabolismului acidului uric.

Tratamentul nefropatiei uratice este în funcție de concepția asupra patogenezei. Dacă hiperuricemia este factorul major al afectării renale, atunci obiectivul principal este scăderea acesteia. În acest scop se va acționa în 3 direcții:

A. *Reducerea aportului de acid uric* prin regim igieno-dietetic, care vizează interzicerea alimentelor bogate în purine: măruntaie, carne de animal tînăr, vînat, sardele, pastă de pește, supă de carne. Se va reduce ingestia de alcool. Se va asigura un consum de 2—3 l/zi sub formă de ape alcaline sau apă potabilă bicarbonatată. Se recomandă consumul de citrice.

B. *Scăderea producției de acid uric* cu ajutorul medicației hipouricemiante. Cu toate acestea, nu există dovezi care să ateste clar că hiperuricemia singură este asociată cu o incidență crescută de afectare renală.

Se poate folosi acidul orotic 2—5 g/zi, sau, cel mai frecvent, inhibitorii xantinoxidazei, care blochează sinteza acidului uric din xantine, ca de exemplu allopurinolul, 100—400 mg/zi (Milurit, Zyloric). Uratoxidaza este o enzimă uricolitică care se folosește în doze de 1 000 u/zi, timp de 10—20 de zile. Substanțele hipouricemiante pot fi folosite și la bolnavii cu insuficiență renală, dar în doze mai reduse (100—200 mg pentru Milurit).

C. *Creşterea eliminărilor de acid uric* se realizează cu ajutorul drogurilor uricozurice, la care se adaugă cure de diureză și alcalinizarea urinilor. Cele mai folosite uricozurice sînt: Probenecidul (Benemid), în doză de 0,5—2 g/zi, Sulfinoirazona (Anturan), în doză de 100—500 mg/zi și derivații de benzofurane: benziodarona și benzarona (Amplivix, Fregivix), în doză de 100—300 mg/zi. Drogurile uricozurice nu vor fi folosite la bolnavii cu *clearance*-ul la creatinină mai mic de 30 ml/min. Cura de diureză se realizează prin consumul a 2—3 litri de lichide pe zi sub formă de ape minerale alcaline, limonadă. Se pot folosi bicarbonatul sau citratul de sodiu (Uralyt), pentru a menține pH-ul urinar între 6,2—6,8. Dacă există HTA, alcalinizarea este contraindicată. Ca medicație adjuvantă se pot folosi: Colchicina, 1 mg/zi, Indometacina, 200 mg/zi, diureticele: Furosemid.

Unii cercetători au recomandat și scheme de tratament în funcție de gradul hiperuricemiei.

În caz că valorile acidului uric în sînge depășesc 8 mg% se folosește regimul igieno-dietetic și cura de diureză, permanent, iar în primele 15 zile ale fiecărei luni se administrează Colchicină — 1 mg/zi, asociată timp de 10 zile cu uricozurice. Dacă valorile acidului uric s-au normalizat în urma acestui tratament, se menține regimul igieno-dietetic și cura de diureză, la care se asociază inhibitori ai sintezei acidului uric. Este mai prudent a trata cu allopurinol numai bolnavii cu anomalii renale produse prin tulburări în metabolismul acidului uric, de pildă litiaza uratică, hiperexcreția de urați peste 0,8 g/zi, asociate cu alterarea funcției renale. Tratamentul prelungit cu allopurinol, prin acumulare de xantină și hipoxantină, poate duce la litiază xantinică și în plus, recent, s-a arătat că acest drog poate el însuși să producă o nefropatie interstițială.

Tratamentul HTA și al insuficienței renale cronice nu se deosebește de tratamentul acestor complicații la bolnavii cu alte nefrite interstițiale. Aceeași mențiune și pentru infecția urinară asociată.

Nefropatia acidurică

Nefropatia acidurică cuprinde nefropatia acidurică acută și litiaza urică.

I. *Nefropatia acidurică acută*

Acest termen este folosit pentru împrejurările cînd creșterea acută a acidului uric cauzează insuficiența renală acută prin blocarea cu cristale de acid uric a tubilor colectori, bazinetului sau ureterelor. Aceste situații se întîlnesc cel mai frecvent la:

— pacienții cu leucemii sau limfoame tratați agresiv cu substanțe antineoplazice sau iradiere;

— pacienții cu gută și sinteză accelerată a purinelor;

— la recruții mai debili supuși exercițiilor fizice severe;

— la pacienții cu epilepsie după crizele convulsive prelungite.

În aceste situații se produc hiperuricemie marcată și creșterea eliminărilor de acid uric. La epileptici și la recruți se adaugă acidoza și urina extrem de acidă.

Cunoașterea acestor situații este deosebit de importantă deoarece ele pot fi prevenite prin măsuri adecvate și a contribuit la reducerea mortalității de la 47% la aproape 0%.

În clinică se întîlnesc pacienții cu leucemie acută sau cronică în puseu blastic sau cu limfoame. În aceste boli există o creștere marcată a turnoverului celular, care are drept consecință și o creștere marcată a producției de acid uric. Acești pacienți sînt supuși la tratamente energice cu droguri antineoplazice și/sau iradiere, care duce la distrugerea unui număr mare de celule. Se pun în libertate, prin distrugerea acizilor nucleici, mari cantități de purine și implicit acid uric. Crește astfel sarcina rinichiului de a elimina aceste cantități sporite de acid uric. Se adaugă faptul că acești pacienți sînt denutriți, dehidratați și au acidoză metabolică. În aceste condiții, cantitatea de urină este redusă, concentrată și acidă, adică întrunește toate caracteristicile care favorizează precipitarea acidului uric.

Patogenie. Insuficiența renală acută din nefropatia acidurică este determinată de precipitarea acidului uric în tubii colectori, fapt care duce la obstruarea lor. Studiile efectuate au demonstrat că insuficiența renală din această afecțiune este corelată cu cantitatea de acid uric excretat și nu cu nivelul seric al acidului uric.

Procesul patologic este inițiat prin precipitarea acidului uric în tubii colectori. Se produce, apoi, diluarea nefronului proximal. Mai tîrziu se produc și alterări ale epiteliului tubular.

Se consideră că nefropatia acidurică acută este produsă prin obstrucția mecanică a tubilor, cu precipitare de acid uric neionizat, precipitarea acidului uric în tubii colectori apărînd datorită faptului că acidifierea urinii are loc la nivelul nefronului distal. La pH de 5—6, cît există la acest nivel, o mare parte din acidul uric este neionizat din care cauză este greu solubil. De asemenea, prin concentrarea urinii în tubii colectori, care sînt și deosebit de rezistenți ca structură, cantitatea de acid uric crește și precipitarea este favorizată.

Manifestări clinice și de laborator. Se observă mai multe trăsături caracteristice ale acestei afecțiuni:

Creșterile acidului uric în sînge sînt foarte mari (s-au raportat cifre cuprinse între 12—80 mg$^0/_0$ acid uric, cu o medie de 20 mg$^0/_0$).

Oliguria și creșterea ureei și creatininei sînt frecvente.

În obstrucția completă și bilaterală a ureterelor se produce anurie. Cînd mai există diureză, se poate observa „nisip“ în urină.

În sedimentul urinar se pot observa cantități mari de cristale de acid uric, deși, la unii pacienți, cristalele de acid uric în urină pot fi absente. Datorită cristaluriei, în urina pacienților cu nefropatie acidurică acută se pot întîlni proteinurie minimă, hematurie și leucociturie.

Caracteristica insuficienței renale acute din nefropatia acidurică este cantitatea mare de acid uric excretată prin urină, pacienții nefiind însă anurici; în insuficiența renală acută de alte cauze, excreția urinară totală de acid uric este normală sau redusă. Raportul dintre acidul uric din urină și concentrația creatininei mai mare de 1 sugerează că hiperuricemia este cauza insuficienței renale acute, pe cînd un raport mai mic decît 1 sugerează că hiperuricemia este consecința insuficienței renale acute.

Urografia poate arăta zone radiotransparente la nivelul ureterelor sau bazinetului. În absența lor se poate bănui că obstrucția este intrarenală, la nivelul tubilor colectori medulari.

Diagnostic. Existența circumstanțelor de apariție a hiperuricemiei, a nivelurilor deosebit de mari ale acidului uric în sînge și constatarea unei cantități mari de acid uric în urina pacienților cu insuficiență renală acută, al căror raport dintre acidul uric din urină și concentrația creatininei este mai mare decît 1, duc la diagnostic.

Tratament. În nefropatia acidurică acută, cea mai mare importanță o prezintă tratamentul profilactic. În fața situațiilor recunoscute a produce mari cantități de acid uric, trebuie să se instituie de urgență măsuri de prevenire. Se administrează, de la început, doze mari de allopurinol 400—800 mg/zi. Se asociază administrarea de bicarbonat de sodiu sau acetazolamidă, pentru a alcaliniza urina (pH urinar 7). Prin alcalinizarea urinii, acidul uric va fi transformat într-un anion foarte solubil. Concomitent, se instituie administrarea unei cantități mari de lichide, pentru a obține o diureză mare.

Dacă aceste măsuri profilactice nu s-au instituit și apare insuficiența renală acută, pot fi încercate furosemidul și manitolul, care în fazele inițiale pot restabili diureza.

Uneori, cistoscopia şi cateterizarea ureterală retrogradă cu irigaţie au dus la eliberarea ureterală sau bazinetală cu restabilirea diurezei.

În prezenţa anuriei şi insuficienţei renale acute severe, hemodializa iterativă reprezintă singura modalitate terapeutică.

NEFROPATIA OXALICĂ

Nefropatia oxalică se constituie prin depozitarea cristalelor de oxalat de calciu la nivelul tubilor renali, în urma creşterii eliminării urinare de oxalaţi.

Oxalatul este produsul terminal nemetabolizabil al metabolismului glicinei. În 24 de ore, prin urină se elimină normal 20—55 mg oxalat majoritatea rezultînd din metabolismul endogen şi foarte puţin din alimente. În medie, se ingerează 100 mg acid oxalic în 24 de ore, din care se absorb în intestin doar 3%—5%. Ingestia unor cantităţi mari de oxalaţi sau precursori ai acestora, cum sînt: glicolatul, glioxilatul, etilenglicolul, poate duce la creşterea eliminărilor de oxalat prin urină. Creşterea producţiei de oxalat duce la creşterea eliminărilor acestuia prin urină. Ca urmare, se produc depozite intratubulare de oxalat de calciu. Aceste depozite de culoare galben-brună au structură cristalină care poate fi fie radială, simetrică, fie neregulată, în formă de lamele. La lumina polarizată sînt anizotropice. Prezenţa acestor cristale anizotropice la lumina polarizată este considerată patognomonică pentru nefropatia oxalică.

Creşterea eliminărilor urinare de oxalaţi la om, poate fi primară sau dobîndită.

Forma primară (hiperoxaluria primară) este o afecţiune transmisă autosomal recesiv, în care există două defecte enzimatice în calea metabolică a acidului glioxilic.

— *Tipul I de hiperoxalurie*, denumită şi *acidurie glicolică*, se produce în urma deficienţei de glioxilarcarboxilază şi este caracterizată prin creşterea excreţiei urinare a acidului oxalic, acidului glioxilic şi acidului glicolic.

— *Tipul II de hiperoxalurie* sau aciduria glicerică, rezultă prin deficienţa D-glicericdehidrogenazei şi este caracterizată prin excreţia urinară normală a acidului glicolic, dar creşte mult eliminarea urinară a acidului gliceric.

Ambele forme de hiperoxalurie se întîlnesc rar şi au acelaşi aspect clinic. Manifestări de litiază urinară apar încă din copilărie. Aceasta se complică cu pielonefrită, hipertensiune şi hidronefroză şi, în final, insuficienţă renală, care duce la exitus înaintea vîrstei de 20 de ani. La necropsie se observă depozite de cristale de oxalat de calciu intratubular, răspîndite în tot rinichiul. Se produce dilataţia tubilor şi distrucţia celulelor tubulare, fibroză interstiţială şi infiltraţie cu celule mononucleare.

Formele dobîndite de hiperoxalurie sînt secundare ingestiei sau administrării precursorilor oxalaţilor. Ele au fost descrise şi în asociere cu bolile intestinale.

Ingestia de etilenglicol duce la hiperoxalurie acută. 3—10% din etilenglicolul ingerat este metabolizat pe calea acidului glioxilic şi produce o creştere rapidă de acid oxalic. Producţia crescută de oxalat duce la afectarea renală progresivă, cu durere lombară, proteinurie, oligurie sau anurie. Cristalizarea excesivă a oxalatului de calciu apare la nivelul tubilor renali şi în interiorul parenchimului renal, cu edem interstiţial şi infiltraţie de mononucleare în jurul depozitelor de oxalaţi.

Methoxifluranul, unul din cele mai puternice anestezice, poate produce hiperoxalurie. În urma intoxicaţiei cu methoxifluran, apar şi manifestări de diabet insipid nefrogen.

Alterările renale funcţionale observate variază de la poliurie la scăderea moderată a filtratului glomerular, care poate merge pînă la oligurie severă. Cei mai mulţi bolnavi, însă, se refac după o anumită perioadă de insuficienţă renală, în timp ce alţii dezvoltă o insuficienţă renală permanentă. La aceştia din urmă, examinarea rinichilor, descoperă depozite importante de oxalat de calciu, cu fibroză interstiţială severă şi atrofie tubulară marcată. Cu toate acestea nu poate fi stabilită o legătură între gradul insuficienţei renale şi mărimea oxaluriei şi a depozitelor de oxalaţi de calciu.

În ultimii ani, au fost înregistrate numeroase cazuri de hiperoxalurie şi litiază oxalică recurentă. Aceste cazuri apar ca o complicaţie a bolilor intestinale sau a rezecţiei de ileon distal.

S-a considerat că hiperoxaluria întîlnită în aceste situaţii se datorează insuficienţei de absorbţie a sărurilor biliare conjugate, la nivelul ileonului distal. În acest mod, se produce o eliminare crescută a glicinei conjugată cu sărurile biliare la nivelul colonului. Aici, sub influenţa bacteriilor se produce deconjugarea sărurilor biliare, urmată de dezaminarea glicinei cu producere de glioxilat, care serveşte ca substrat pentru formarea hepatică a oxalatului.

Mai recent, însă, s-a arătat că la pacienţii cu afecţiuni intestinale există o creştere primară a absorbţiei oxalaţilor din alimente. Mai mult, hiperoxaluria poate fi produsă prin ingestia unor cantităţi mari de acid ascorbic care este metabolizat direct în glioxilat sau oxalat. Şi în deficienţa de vitamină B_6 se produce o creştere a eliminării de oxalaţi prin urină, deoarece vitamina B_6 este coenzima care intervine în transformarea acidului glioxilic în glicină.

Hiperoxaluria se întîlneşte şi la pacienţii cu hepatopatii cronice, acidoză renală tubulară şi sarcoidoză.

NEFROPATIA HIPOKALIEMICĂ

Definiţie. *Date generale.* Prin nefropatie hipokaliemică se înţelege afecţiunea renală care apare în urma pierderilor de potasiu. Pierderile de potasiu sau cauzele lor pot fi corectate fără dificultate şi întrebarea dacă nefropatia hipokaliemică prezintă sau nu importanţă la om oscilează în mare măsură în funcţie de faptul dacă există modificări morfofuncţionale renale permanente sau progresive şi dacă nefropatia hipokaliemică face rinichiul mai susceptibil la infecţie. După cum vom vedea în cursul expunerii, răspunsul la întrebare nu este încă clarificat.

Etiologie. Există numeroase cauze care duc la pierderea de potasiu. Ele pot fi grupate în:

Cauze renale. Pierderea de potasiu prin urină este frecvent întîlnită în: acidoza tubulară renală, sindromul Fanconi, nefritele cronice cu poliurie, IRA în stadiul poliuric, uropatia obstructivă, sindromul nefrotic, sindromul Bartter, tumorile renale care secretă renină.

Există în afara acestor afecțiuni primare renale și altele, în care pierderea de potasiu prin urină este urmarea unui proces patologic intrinsec renal. Aceste cauze secundare de hiperkaliurie se întîlnesc în sindromul Conn, boala Cushing, administrarea prelungită de ACTH, corticoizi, extract de licviriție, acidoză metabolică.

Există un grup mic de pacienți la care cauza eliminării crescute de potasiu prin urină nu este cunoscută.

Cauze extrarenale. Ingestia deficitară de potasiu și pierderile de lichide pe cale digestivă sînt cele mai frecvente cauze de pierdere de potasiu pe cale extrarenală.

Deoarece capacitatea rinichiului de a conserva potasiul este mai puțin eficientă decît cea de conservare a sodiului, ingestia unei cantități reduse de potasiu în dietă este însoțită, de obicei, de o eliminare în exces a potasiului prin urină timp de 8—20 de zile sau mai mult, în raport cu cantitatea de potasiu și de sodiu ingerată. La aceasta se adaugă pierderile mici, continue, prin scaun. Pierderile de lichide pe cale gastro-intestinală pot însoți diareele de cauză diversă. Astfel, în anumite tumori de colon, tumori insulare ale pancreasului, sindromul carcinoid, abuzul de laxative, abuzul de clisme, se pierd mari cantități de potasiu prin scaun. Anorexia nervoasă, fistulele digestive, drenajele chirurgicale ale tubului digestiv reprezintă alte cauze de pierdere a potasiului.

În cazul vărsăturilor, depleția de potasiu nu constituie numai efectul eliminării lui odată cu vărsătura, ci și al scăderii îngestiei acestuia și al alcalozei metabolice, care apare datorită pierderilor de suc gastric acid. Alcaloza metabolică favorizează pierderea de potasiu prin urină.

Au fost raportate și pierderi de potasiu ca o consecință a adaptării la temperaturi crescute.

Anatomie patologică. Anomalii funcționale renale, cum este scăderea capacității de concentrare, pot apare în nefropatia hipokaliemică fără să existe modificări structurale renale evidente. Totuși, în nefropatia hipokaliemică la om pot fi găsite modificări structurale caracteristice, dar nu patognomonice. Aceste modificări sînt reprezentate de multiplele vacuole observate în celulele epiteliale tubulare. Ele apar mai frecvent în celulele tubului contort proximal, dar pot de asemenea să apară în *pars convoluta* a tubului contort distal.

Vacuolele nu conțin lipide sau glicogen și par a fi înrudite cu dilatațiile membranei celulare apropiate normale sau cisternele dilatate ale reticulului endoplasmatic și invaginațiile bazilare ale celulelor. La cei mai mulți pacienți, totuși, vacuolele nu sînt prezente și anomaliile tubulare sînt mai puțin specifice și sînt limitate la modificări degenerative, reduse. Cele mai multe dovezi existente indică că aceste modificări sînt reversibile, cel puțin în stadiile de început ale deficienței de potasiu. S-au sugerat că pierderile prelungite de potasiu pot duce la leziuni ireversibile de fibroză interstițială, cicatrice și atrofii, dar este mai puțin sigur. Cînd sînt prezente, aceste leziuni sînt similare celor observate în pielonefrita cronică.

Asociația dintre pielonefrita cronică și nefropatia hipokaliemică este sugerată de studiile experimentale și clinice. Dovezile clinice sînt furnizate din raportarea unor cazuri individuale și cîteva recenzii. Bazele pe care se sprijină aceste afirmații sînt firave, în concepția acestor autori, deoarece legătura temporală dintre deficiența de potasiu și pielonefrită nu a fost niciodată stabilită la cazurile raportate.

Și experimentele animale furnizează date contradictorii în această privință. Studiile experimentale privind efectele depleției de potasiu au fost făcute pe numeroase animale de laborator. În toate aceste experimente au fost demonstrate modificările funcționale renale observate la om, dar leziunile renale observate la animale sînt foarte diferite de cele observate la om. La șobolan leziunile majore apar în medulara renală și sînt de două tipuri:

— Primul tip se observă în medulara internă și papila renală, unde se găsesc numeroase picături sau granule în citoplasma celulelor ce căptușesc tubii colectori și papila.

— Al doilea tip se observă în medulara externă și joncțiunea corticomedulară, unde există hiperplazia și tumefacția epiteliului celular al tubilor colectori.

Ambele tipuri de leziuni sînt reversibile dacă pierderea de potasiu este corectată. Leziunile hiperplazice dispar mai încet și hipopotasemia severă, recurentă, are drept rezultat blocajul tubilor, dilatarea supraiacentă și hidronefroza intrarenală. Susceptibilitatea la infecții a pacienților cu hipokaliemie este atribuită acestor modificări.

Aceiași cercetători subliniază că infecțiile induse experimental rezultă numai după administrarea intravenoasă a germenilor, dar, chiar și în aceste situații, infecția nu a putut fi demonstrată întotdeauna.

La șobolan, în absența infecției, s-a arătat că durata lungă și severitatea hipopotasemiei produc dilatația tubilor, fibroză interstițială și scăderea capacității de concentrare a rinichiului. Nu este sigur dacă în patogenia umană modificările produse de potasemia singură pot produce cicatrice corticale, scleroză glomerulară, atrofie tubulară și fibroză interstițială, cu sau fără infiltrație celulară inflamatorie.

La cele mai multe din cazurile raportate, uroculturile pozitive și istoricul de infecție urinară indică, mai mult, etiologia microbiană a acestor cazuri de nefrită interstițială.

Se poate afirma că nefrita interstițială apare în unele cazuri de pierdere de potasiu și pare a fi secundară pielonefritei.

Orice relație între pielonefrita cronică și deficiența de potasiu, dacă există, rămîne nesigură.

Tablou clinic. Bolnavii cu pierdere cronică de potasiu pot prezenta poliurie, polidipsie, nicturie și slăbiciune. Slăbiciunea musculară poate fi așa de severă încît pot apare tetrapareze și chiar tetraplegii. Rabdomioliza și mioglobinuria pot însoți pierderea severă de potasiu. În aceste situații, bolnavul poate prezenta insuficiență renală acută, manifestată prin grețuri, vărsături, inapetență, depresie mentală, insomnie, iritabilitate, pierderea capacității de concentrare. În aceste situații, simptomele predominante sînt legate de cauza pierderii de potasiu, de exemplu: durerea abdominală, greața și vărsăturile în stenoza pilorică, diareea cronică în sindromul de malabsorbție, litiaza renală și tulburările osoase în acidoza tubulară renală.

Manifestări de laborator. Potasiul din sînge este scăzut. Alcaloza metabolică hipocloremică se observă la pacienții cu pierdere de lichide în urma vărsăturilor.

Examenul de urină este în general normal. Uneori însă, poate fi prezentă ușoară proteinurie și cilindrurie. Creatinina serică și ureea sînt, în general, normale, dacă nu există insuficiență renală acută. Concentrația urinară a clorului trebuie să fie scăzută sub 10 mEq/l. Chiar în hipovolemie concentrația sodiului în urină poate să nu fie scăzută din pricina bicarbonaturiei. În această situație de scădere a potasiului, a clorului și bicarbonaturiei, pH-ul urinar trebuie să fie 7—8, anionul bicarbonic fiind cuplat cu sodiul. De aceea, concentrația sodiului urinar poate fi peste 40—80 mEq/l în prezența hipovolemiei și scăderii pronunțate a clorului urinar. În situațiile de diaree cronică și acidoză renală tubulară, depleția de potasiu este însoțită de o „gaură anionică" normală și de acidoză metabolică, care, poate, prin deplasarea potasiului din celulă în spațiul extracelular, să atenueze nivelul hipopotasemiei, în ciuda pierderii severe de potasiu.

Aprecierea concentrației potasiului urinar este de mare ajutor în hipokaliemie. Dacă pierderile de potasiu au durat mai multe săptămîni și sînt de origine extrarenală, concentrația urinară de potasiu trebuie să fie mai mică de 20 mEq/l.

În situațiile hipokaliemiei produsă prin pierderea renală a potasiului, ca de exemplu: alcaloza metabolică produsă de vărsături, abuzul de diuretice, hiperaldosteronismul primar și acidoza renală tubulară, concentrația potasiului urinar este mult mai mare de 20 mEq/l. La pacienții care au abuzat de diuretice, uneori, datorită reabsorbției de potasiu distal de locul acțiunii diureticului sau cînd diureticul a fost administrat discontinuu, concentrația urinară a potasiului poate fi mai mică de 20 mEq/l, deși sursa pierderii de potasiu a fost rinichiul.

La pacienții cu polidipsie severă și poliurie, osmolaritatea urinară va fi mai mică de 100 mOsm/l. De asemenea, concentrația sodiului urinar scade în timpul acestei diureze apoase și poate fi foarte scăzută în absența hipovolemiei.

Scăderea capacității de concentrație, observată la pacienții cu hipopotasemie, este atribuită diminuării hipertoniei medularei renale și, posibil, rezistenței tubilor colectori la acțiunea vasopresinei. Totuși, defectul de concentrare observat la bolnavii cu hipopotasemie nu poate explica poliuria importantă (4—5 l/zi) și s-a propus, pentru explicarea poliuriei exagerate, stimularea setei prin hipopotasemie. Au mai fost descrise în nefropatia hipokaliemică, hipofosfatemie și hipolipemie.

Electrocardiograma poate prezenta modificările caracteristice hipokaliemiei: alungirea intervalului QR, depresiunea undei T, subdenivelarea segmentului ST și exagerarea undei U.

Diagnostic. În prezența hipokaliemiei, a kaliuriei, a modificărilor electrocardiografice caracteristice asociate densității urinare scăzute și a manifestărilor clinice menționate, diagnosticul se impune.

Probleme deosebite ridică, însă, precizarea cauzei hipopotasemiei. Pentru stabilirea cauzei renale a hipokaliemiei, determinarea kaliuriei prezintă o importanță deosebită. Dacă kaliuria este normală sau scăzută și pH-ul urinii este acid, cauza renală este puțin probabilă. Dacă potasiul urinar este crescut, pH-ul urinar este neutru sau alcalin și nu există pierderi pe cale digestivă, cauza renală este cea mai probabilă.

Tratament. Singura măsură terapeutică indicată este aceea de a înlocui pierderile de potasiu și de a trata boala care le-a produs. Înlocuirea pierderilor de potasiu se face prin administrarea unui regim alimentar bogat în săruri de potasiu și prin administrarea orală sau intravenoasă de săruri de potasiu. Se administrează în medie 2—5 g potasiu/zi. În unele cazuri, dozele pot crește la 6—20 g clorură de potasiu/zi (nefrita care pierde potasiu). Pe cale orală se administrează clorura de potasiu (1,9 g clorură de potasiu conțin 1 g de potasiu), citratul de potasiu (3,3 g citrat de potasiu conțin 1 g de potasiu) și gluconatul de potasiu (6 g de gluconat de potasiu conțin 1 g de potasiu). Aceste săruri se administrează sub formă de capsule care conțin 1 g substanță.

În caz de vărsături, se folosește administrarea intravenoasă de soluție izotonică de clorură de potasiu 3,8 g clorură de potasiu, 34 g glucoză, 1 000 ml apă distilată sau 1—2 l ser fiziologic, la care se adaugă 1—2 g clorură de potasiu.

Se recomandă administrarea de clorură de potasiu în caz de alcaloză și citrat de potasiu în acidoză. Se adaugă în toate cazurile tratamentului specific fiecărei boli care a provocat pierderile de potasiu.

Odată pierderile de potasiu înlocuite și cauza lor suprimată, anomaliile funcționale renale sînt, în general, reversibile în cîteva săptămîni sau luni. Modificările morfologice, însă, se refac în mai multe luni, pînă la un an.

NEFROPATIA HIPERCALCEMICĂ

Definiție. *Date generale.* Prin nefropatie hipercalcemică se înțelege afecțiunea renală care apare asociată hipercalcemiei.

Nefropatia interstițială hipercalcemică este cunoscută și sub numele de nefrocalcinoză. Acest termen a fost creat de Albright (1934) pentru a desemna prezența de calcificări difuze în parenchimul renal; tendința actuală este de a include toate calcificările parenchimului renal în cadrul nefrocalcinozelor.

Menținerea calciului seric în limite normale depinde de parathormon, vitamina D și organele țintă: intestinul și sistemul osos. La adult, homeostazia calciului depinde de echilibrul dintre absorbția din intestin și eliminarea urinară. În condițiile unei diete echilibrate, care conține aproximativ 900 mg calciu, 30—35% din acest calciu este absorbit în intestinul subțire, pasiv sau activ. Absorbția pasivă este dependentă de concentrația calciului din alimentele ingerate. Pentru a fi eficientă ea necesită 3—4 g de caciu pe zi. De aceea, absorbția activă dependentă de vitamina D este modul predominant, de absorbție. 1,25 (OH$_2$D este forma activă a vitaminei D care favorizează absorbția calciului la nivelul intestinului. Vitamina D este sintetizată fie în piele sub influența luminii, fie absorbită din intestinul subțire cu ajutorul sărurilor biliare. De la acest nivel ea este transportată la ficat, unde este hidroxilată în 25(OH)$_2$D. Acest compus este fie inactivat în ficat, fie transportat la rinichi, unde este hidroxilat din nou la 1,26(OH)$_2$D. Această hidroxilare este stimulată de PTH și hipofosfatemie. Acest metabolit este necesar pentru absorbţia calciului din intestin şi pare a avea influenţă asupra efectului PTH pe os. O cantitate de 150—200 mg de calciu este secretată prin tractul gastro-intestinal, în lichidele intracelulare rămînînd o cantitate de 150—200 mg pe zi. Deoarece la adult există un echilibru între formarea şi reabsorbţia osoasă, menţinerea balanţei calciului necesită eliminarea prin urină a 150—200 mg calciu pe zi. În 24 de ore, tubilor le este furnizată o cantitate de 7 g calciu. În condiţii normale, 98% din această cantitate este reabsorbită la nivelul porţiunii proximale a nefronului, 60—70% în tubul proximal, iar 20—25% în *pars recta* şi partea ascendentă a ansei Henle. În aceste zone reabsorbţia calciului este cuplată la transportul de sodiu, spre deosebire de zona distală a nefronului unde transportul de calciu şi sodiu sînt separate. 5—20% din calciul filtrat este reabsorbit în porţiunea convolută a tubului contort distal şi segmentul granular al tubului colector. PTH şi alcaloza metabolică stimulează transportul calciului la acest nivel; acidoza metabolică şi hipofosfatemia îl scad.

Reglarea excreţiei de calciu prin urină este în funcţie de situaţia lichidului extracelular care reglează transportul sodiului la locul comun de reabsorbţie a sodiului şi calciului şi de PTH care controlează reabsorbţia a 2—4% din calciul filtrat în nefronul distal. Homeostazia calciului este deci dependentă de PTH, vitamina D, intestin şi oase.

În condiţiile excesului de calciu, fie prin aport alimentar crescut, fie prin reabsorbţia osoasă crescută, se produce o creştere a nivelului calciului ionizat în lichidul extracelular, care duce la reducerea secreţiei de PTH. Scăderea nivelului de PTH scade reabsorbţia tubulară a calciului şi duce la o creştere bruscă a acestuia în urină. Simultan, se produce o reducere a producţiei de $1,25(OH)_2D$ şi, astfel, se restabileşte echilibrul între aport şi excreţie.

În absenţa calciului din alimentaţie, se produce creşterea PTH şi a $1,25(OH)_2D$.

Dar, menţinerea nivelului seric al calciului în limite normale este numai indirect legată de valenţa calciului, deoarece scheletul serveşte ca un imens rezervor de calciu, capabil să echilibreze modificările acute ale calciului ionizat sanguin. De aceea, hipocalcemia nu este o caracteristică a deficienţei calciului din dietă, datorită acţiunii PTH în prezenţa unei cantităţi suficiente de $1,25(OH)_2D$.

Hipercalcemia este rezultatul unei creşteri a calciului în sînge, care depăşeşte capacitatea rinichiului de a spori excreţia calciului prin urină, ca urmare a reducerii secreţiei de PTH. Grade variate de afectare morfologică şi funcţională renală apar în toate afecţiunile caracterizate prin hipercalciurie. Severitatea leziunilor renale pare a fi legată de durata hipercalcemiei.

Etiologie. Hipercalcemia, de orice cauză, poate duce la nefropatie hipercalcemică. Cele mai frecvente cauze ale hipercalcemiei sînt bolile maligne, urmate de hiperparatiroidism (10—20%). Neoplasmele se întîlnesc mai frecvent la vîrstnici, iar hiperparatiroidismul la tineri şi la populaţia asimptomatică. Neoplasmele cele mai frecvent asociate cu hipercalcemia sînt: carcinomul bronşic, cancerul de sîn, mielomul multiplu, limfoamele şi neoplasmul renal.

Mecanismele patogenice prin care neoplasmele produc hipercalcemie au fost atribuite acțiunii directe, osteolitice, a metastazelor la nivelul osului și producerii de către tumoare a unui factor umoral asemănător PTH. Prostaglandinele și factorul activator al osteoclastelor sînt alte verigi posibile.

Hiperparatiroidismul primar, la marea majoritate a pacienților, este provocat de un singur adenom (80%); un număr redus de bolnavi au hiperplazie difuză, 1—3% adenoame multiple și 1—2% carcinom paratiroidian.

În forma sa familială, hiperparatiroidismul este o formă a neoplaziei endocrine multiple.

Hipertiroidia este asociată cu hipercalcemia în proporție de 10—20%, datorită creșterii reabsorbției osoase sub influența hormonului tiroidian.

Feocromocitomul, prin efectul direct al catecolaminelor și/sau al stimulării secreției de PTH, poate produce hipercalcemie.

Insuficiența corticosuprarenaliană rareori se însoțește de hipercalcemie prin hemoconcentrație, care produce creșterea calciului neionizat. Acromegalia se poate însoți și ea de hipercalcemie.

Sarcoidoza se însoțește, la 20% din pacienți, de creșterea calciului sanguin, care s-ar datora sporirii sensibilității la vitamina D.

Imobilizarea duce la creșterea reabsorbției osoase a calciului și la hipercalciurie, datorită creșterii cantității de calciu filtrat prin glomerul și suprimării PTH.

Sindromul lapte-alcaline și intoxicația cu vitamina D produc mai rar nefropatie hipercalcemică.

În sindromul de malabsorbție și în transplantul renal, hipercalcemia este explicată prin creșterea secreției de PTH.

În timpul fazei de recuperare a insuficienței renale acute, se întîlnește hipercalcemie, care s-ar explica prin stimularea paratiroidei de către hipocalcemia și hiperfosfatemia din fazele inițiale ale insuficienței renale acute. Hipocalcemia rezultă din depozitarea calciului în țesuturile moi, iar hiperfosfatemia din distrugerile musculare. Odată cu apariția poliuriei și dispariția hiperfosfatemiei, calciul este mobilizat și, împreună cu secreția crescută de PTH, produce hipercalcemie.

Din cele prezentate rezultă că, din punct de vedere etiologic, există 4 tipuri de nefrocalcinoze:

1. *Nefrocalcinoza de cauză locală (secundară).* Apare ca o consecință a calcificării unor țesuturi necrozate sau unor nefropatii. În această grupă intră calcificarea din ectazia canaliculară precaliceală (boala Cacchi-Ricci), necroza papilară, necroza corticală bilaterlă și nefritele tubulo-interstițiale acute (mai ales toxice: Hg, amfotericină B, acetazolamidă). Există calcificări după pielonefrite și glomerulonefrite, dar nu există suficiente argumente în acest sens.

Rinichiul mastic din tuberculoza renală nu este inclus în lista nefrocalcinozelor locale.

2. *Nefrocalcinoza tubulopatiilor congenitale.* În acidoza hipercloremică idiopatică (sindromul Lightwood) și în acidoza cronică idiopatică cu hipercalciurie și hipocitraturie (sindromul Albright-Butter) poate să apară o nefrocalcinoză.

3. *Nefrocalcinoza de origine generală (primitivă).* Apare în două circumstanțe: hipercalcemii și oxaloză. Dintre hipercalcemiile care se însoțesc de nefrocalcinoză notăm: hiperparatiroidismul primar, afecțiunile osoase maligne, mixedemul congenital, sindromul Burnett (sindromul lapte-alcaline), osteopatiile capilare, hipercalcemia idiopatică a sugarului, imobilizarea prelungită la pat. Este posibil să apară nefrocalcinoză și în intoxicația cu vitamina D_2, sarcoidoză Besnier-Boeck-Schaumann și sindromul Cushing.

4. *Nefrocalcinoza de cauză necunoscută.* Un procent de nefrocalcinoze rămîn fără o etiologie precizată în stadiul actual al cunoștințelor.

Morfopatologie și fiziopatologie. Cele mai precoce modificări renale observate în hipercalcemie sînt alterările focale degenerative sau necrotice de la nivelul epiteliului tubular distal situat în zona medulară; tubii contorți proximali pot fi și ei afectați. S-a arătat, recent, că modificările la nivelul epiteliului tubular proximal precedă pe cele de la nivelul tubului distal.

Leziunile inițiale apar intracelular la nivel mitocondrial, unde în prima oră a hipercalcemiei se constată tumefierea mitocondriei, urmată în cîteva ore de apariția granulelor de calciu în interiorul acesteia. Drept urmare, structura mitocondriei este distorsionată. Concomitent, la nivelul membranei bazale tubulare apar zone neregulate, se pierd invaginațiile bazale ale celulelor epiteliale, iar structura membranei bazale este distrusă. În citoplasma celulelor epiteliale, în mitocondrii și la nivelul membranei bazale tubulare se observă depozite de calciu. Modificările constatate la nivelul membranei bazale tubulare se pot însoți de proliferare celulară la nivelul interstițiului. Resturile celulelor epiteliale necrozate pot obstrua tubii prin formare de cilindri și prin precipitare de calciu. Aceste modificări se observă la nivelul porțiunii convolute a tubului contort distal și tubului colector și duc la dilatarea porțiunii mai proximale a tubului. Atrofia și colapsul tubilor duc, în zonele unde tubii colectori sînt mai largi, la atrofia corticalei subiacente. Se observă, în final, arii de parenchim renal normal alternînd cu zone cicatriceale. În aceste zone se observă atrofie tubulară, fibroză interstițială și infiltrație limfocitară. Glomerulii sînt parțial și incomplet hialinizați, cu fibroză periglomerulară concentrică, similară cu cea din pielonefrita cronică.

Depozitele de calciu apar și la nivelul pereților arterelor din toate organele. Ariile focale rezultate din atrofia tubulară din cortexul renal, secundare obstrucției tubulare, asociate zonelor cu hipertrofie tubulară, se aseamănă cu leziunile histologice din hipertensiunea malignă. Dar, atrofia din nefropatia hipercalcemică este secundară obstrucției, nu ischemiei, și de aceea se asociază cu un grad mai mare de fibroză interstițială, comparativ cu atrofia ischemică tubulară din hipertensiunea malignă și poliarterită.

Nu există o relație directă între prezența depozitelor de calciu din interstițiul renal și modificările histologice prezentate.

Sînt cîteva argumente care sprijină această afirmație:

— zonele interstițiale cu depozite de calciu pot să nu fie însoțite de reacție celulară înconjurătoare;

— calcificările de la nivelul membranei bazale tubulare pot fi observate și în zonele necicatriceale.

De aceea, se consideră că la modificările anatomice observate în nefropatia hipercalcemică contribuie și modificările vasculare, infecția supraadăugată și litiaza.

Principala anomalie funcțională renală asociată cu hipercalcemia este scăderea capacității renale de concentrare și ea apare cel mai precoce. În hipercalcemia acută severă sau în stadiile înaintate ale nefropatiei hipercalcemice, filtrarea glomerulară și fluxul sanguin renal sînt scăzute. Se întîlnesc, de asemenea, acidoză renală tubulară distală și pierdere de sodiu și potasiu prin urină. Prin corectarea hipercalcemiei, alterările funcționale se pot ameliora, ceea ce arată că modificările morfologice nu sînt în întregime responsabile de alterarea funcției renale. Pe lîngă aceasta, cele mai multe din anomaliile funcționale observate pot fi induse prin infuzia acută de calciu.

Din aceste motive este dificil de corelat modificările funcționale din nefropatia hipercalcemică numai cu modificările anatomopatologice observate.

Manifestări clinice și de laborator. Indiferent de cauza hipercalcemiei, nefropatia hipercalcemică este caracterizată prin cîteva trăsături specifice.

Unul din cele mai precoce semne clinice este diminuarea capacității de concentrare renală. Poliuria și polidipsia reprezintă deseori simptomele principale și pot fi atît de pronunțate încît produc confuzie cu diabetul insipid și adesea nu sînt în concordanță cu gradul azotemiei. Uneori, nefropatia hipercalcemică este descoperită întîmplător în stadiul de insuficiență renală, care debutează insidios și progresează lent. Filtrarea glomerulară și fluxul plasmatic renal scad proporțional, fracția de filtrare rămînînd nemodificată. Aceste modificări au drept rezultat creșterea ureei și creatininei și scăderea excreției fenolsulfonftaleinei.

În unele cazuri de nefropatie hipercalcemică au fost evidențiate modificări care sugerează afectarea specifică a tubului proximal. Astfel, în intoxicația cu vitamina D a fost observată glicozurie renală, iar în hiperparatiroidism aminoacidurie și proteinurie tubulară renală.

În hipercalcemiile acute se produce stimularea secreției de acid prin rinichi și stomac. În aceste situații se produce o resorbție osoasă de alcali pentru a tampona aciditatea lichidului extracelular și rezultă o alcaloză sanguină moderată (exemplu: neoplasme și intoxicație acută cu vitamina D). La alți pacienți însă, acidoza este trăsătura caracteristică a nefropatiei hipercalcemice, dar la cei mai mulți acidoza este produsă de insuficiența renală.

Pe măsură ce insuficiența renală progresează, capacitatea rinichiului de a conserva sodiul poate fi diminuată.

Pierderea renală de potasiu este mai puțin pronunțată și nu este de importanță clinică.

Proteinuira poate fi absentă sau minimă. Excreția unei cantități mai mari de 2 g proteine pe zi trebuie să sugereze altă afecțiune renală. Sedimentul urinar poate fi normal, însă, în unele cazuri, se pot observa hematii, leucocite și cilindri leucocitari. Cilindrii leucocitari pot fi constatați chiar și atunci cînd urocultura este sterilă. Cilindrii de calciu pot fi uneori găsiți în sedimentul urinar.

Electrocardiograma evidenţiază scurtarea intervalului Q—R şi supradenivelarea ST—T, cu aspect de acoperiş. La concentraţii mari de calciu în sînge, unda T se lărgeşte şi pot apărea spontan tahiaritmii ventriculare.

Este important de semnalat că în nefropatia hipercalcemică poate exista o afectare funcţională severă fără să existe dovezi radiologice de litiază sau calcificări în rinichi. Anemia moderată cu caracter normocrom şi normocitar apare adeseori şi poate umbri alte manifestări ale bolii, datorită sărăciei de semne care să sugereze afectarea renală sau metabolică.

Pruritul se întîlneşte la mulţi pacienţi cu nefropatie hipercalcemică fiind uneori simptomul dominant. El este produs prin depozitarea calciului în piele. Cînd calciul seric este foarte crescut, el poate precipita în cornee şi conjunctivă, datorită alcalozei relative a acestor ţesuturi. Rezultă keratopatia în bandă, care este un semn valoros de hipercalcemie cu calcificări metastatice. Depozitele de calciu subconjunctivale produc o conjunctivită iritantă.

Aproximativ jumătate din pacienţii cu nefropatie hipercalcemică au hipertensiune arterială. În rare cazuri, după revenirea la normal a calcemiei, tensiunea arterială se normalizează, deşi la majoritatea bolnavilor ea persistă şi după dispariţia hipercalcemiei.

Infecţia urinară se poate observa deseori, mai ales la bolnavii cu litiază renală.

Creşterile bruşte ale calcemiei în ser peste 15 mg% pot duce la criză hipercalcemică acută. Cel mai frecvent, acest sindrom complică hiperparatiroidismul, dar se observă şi în intoxicaţia cu vitamina D, neoplasme, sarcoidoză, mielom multiplu, leucemii, boala Paget. Imobilizarea pare a juca un rol important în declanşarea crizei hipercalcemice. S-a observat că şi tratamentul cu estrogeni sau androgeni al metastazelor carcinomatoase poate precipita criza hipercalcemică. Manifestările clinice ale crizei hipercalcemice acute încep cu poliurie, care duce la deshidratare, oligurie şi azotemie. Manifestările digestive pot domina tabloul clinic şi se caracterizează prin greţuri, vărsături şi disconfort abdominal. Poliuria, vărsăturile, scăderea capacităţii de concentrare renală accentuează deshidratarea care scade capacitatea rinichiului de a elimina calciu, crescînd şi mai mult calciul sanguin. Se asociază slăbiciune, letargie, ameţeli şi confuzie mentală. Uneori, se pot întîlni adevărate psihoze toxice care apar mai adesea la nivele ale calcemiei de 18—20 mg%, deşi unii pacienţi tolerează bine concentraţii mai mari de calciu, iar alţii au aceste manifestări la nivele mai reduse ale calcemiei. Dacă hipercalcemia nu este controlată, stupoarea şi azotemia progresează şi se produce decesul. La aceste manifestări clinice şi de laborator se adaugă manifestările proprii ale bolii care produce hipercalcemie. Astfel, în sarcoidoză se întîlnesc adenopatii, manifestări pulmonare, *rash*. Tireotoxicoza are manifestări cutanate, la fel şi neoplasmele.

În hiperparatiroidism se întîlnesc: anemia, miopatia, acidoza hipercloremică, hipofosfatemia, osteita fibroasă şi pseudoguta. Recent, s-a arătat că hiperparatiroidismul se poate manifesta frecvent numai cu litiază renală, fără modificări osoase. De asemenea, în hiperparatiroidism, ulcerul gastric sau duodenal poate fi întîlnit la 10—15% din pacienţi. Pancreatita acută poate complica evoluţia hiperparatiroidismului.

Puncția bioptică renală și examenul radiologic constituie elemente importante pentru recunoașterea nefropatiei interstițiale hipercalcemice.

Examenul bioptic are o valoare deosebită numai dacă se prelevează fragmente din zone de nefrocalcinoză. Pentru evidențierea depozitelor de calciu nu este nevoie de colorații speciale. Ele pot fi puse în evidență prin colorație cu hematino-eozină, hematoxilină, nitrat de argint, alizarină. Microscopia optică, dar mai ales electronică, arată că depozitele de calciu se găsesc în membranele bazale ale tubilor și glomerulilor, în capsula Bowman, epiteliul și lumenul tubular. Secundar acestor depozite se constituie o nefropatie interstițială.

Examenul radiologic are o valoare de necontestat în diagnosticul nefrocalcinozelor. În interpretarea examenului radiologic trebuie excluse calcificările extrarenale sau microlitiazele caliceale, care pot preta la confuzii. Uneori, distincția poate să rămînă dificilă între anumite microlitiaze caliceale și calcificările extremității papilare (plăcuțe Randall).

Tomografic, nefrocalcinozele pot fi: *papilare* sau *medulo-papilare*, *corticale* și *difuze sau nesistematizate*. Nefrocalcinozele papilare sînt constituite din grămezi opace, bine distincte unele de altele, care se înscriu în concavitățile caliceale. În general, persistă un spațiu clar între calice și calcificări. Către exterior, delimitarea este mai puțin precisă și penetrarea medulară poate fi mai mult sau mai puțin importantă.

Nefrocalcinozele corticale încercuiesc perimetrul siluetei renale printr-o fină lizieră opacă, desenînd uneori o schiță de lobulație în jurul piramidelor Ferrein.

Nefrocalcinozele difuze, nesistematizate, apar ca rare și fine opacități, foarte inegal repartizate de la un rinichi la altul și de la o zonă la alta, pînă la mase mari calcificate. Alteori, găsim o calcificare globală a rinichilor cu aspect de nefrografie spontană.

Diagnostic. Hipercalcemia sau/și hipercalciuria în prezența scăderii capacității de concentrare renală și a altor anomalii funcționale renale, asociate modificărilor radiologice, cînd există, și a manifestărilor clinice și de laborator ale afecțiunilor ce evoluează cu hipercalcemie, conduc la diagnostic.

În prezența insuficienței renale, datele anamnestice și constatarea calcificărilor renale și a nivelurilor crescute ale calciului sanguin sugerează diagnosticul.

Diagnosticul diferențial este în principal un diagnostic diferențial etiologic și a fost menționat.

Evoluție. Prognostic. Evoluția nefropatiei hipercalcemice este în funcție de cauza hipercalcemiei și de posibilitățile de tratament.

Infecția, litiaza, hipertensiunea arterială sînt factori favorizanți ai accelerării evoluției spre insuficiență renală și deces. Cu toate acestea, mulți pacienți dezvoltă insuficiență renală progresivă și în absența litiazei, infecției și HTA. Gradul de reversibilitate a afecțiunii este în funcție de extinderea cicatricelor renale și a obstrucției medulare, precum și de prezența leziunilor vasculare. Chiar după ce hipercalciuria este ameliorată, funcția renală poate rămîne deteriorată. Pe de altă parte, după dispariția hipercalcemiei rămîne deteriorată. Pe de altă parte, după dispariția hipercalcemiei și hipercalciuriei, funcția renală se poate îmbunătăți lent în luni sau ani. Afectarea renală produsă prin hipercalcemie de durată scurtă este de regulă mai rapid reversibilă. Complicațiile sînt reprezentate de infecția urinară, pielonefrita cronică, hipertensiunea arterială, litiaza renală.

Insuficiența renală este o modalitate evolutivă.

Tulburările de ritm cardiac, insuficiența renală acută se întîlnesc în criza hipercalcemică acută.

Tratamentul se adresează în primul rînd hipercalcemiei, cauzei și complicațiilor ei, iar în al doilea rînd crizei hipercalcemice acute.

I. *Tratamentul hipercalcemiei* se realizează cu ajutorul următoarelor modalități:

a) Scăderea absorbției intestinale a calciului.
b) Creșterea excreției urinare.
c) Inhibiția resorbției osoase a calciului.
d) Chelarea calciului ionizat din sînge.

a) *Scăderea absorbției intestinale a calciului* poate fi produsă cu ajutorul glucocorticoizilor sau administrării orale de fosfat. Glucocorticoizii inhibă absorbția intestinală activă și direct și posibil, prin intermediul reducerii 1,25 $(OM)_2D$ (forma activă a vitaminei D_3). În doză de 3 mg/kilocorp, efectul terapeutic al prednisonului apare de obicei în 1—3 zile în bolile asociate cu creșterea absorbției intestinale a calciului, cum sînt sarcoidoza și intoxicația cu vitamina D. Prednisonul se folosește cu eficiență și în mielomul multiplu, limfosarcom și cancerul de sîn, fie prin efectul tumoricid, fie prin inhibiția resorbției osoase, și inhibiția efectului factorului de activare a osteoclastului. Fosfații administrați oral, în doze de 1—3 g/zi, inhibă absorbția intestinală, dar el însuși poate fi absorbit și, de aceea, trebuie evitat în prezența hiperfosfatemiei și insuficienței renale.

b) *Creșterea excreției urinare a calciului* este un mijloc terapeutic sigur și eficient. Metoda constă în a favoriza legătura dintre transportul calciului și sodiului la nivelul tubului proximal. Administrarea sodiului în exces, prin competiție pentru receptor, scade absorbția calciului, care este astfel eliminat prin urină. Se utilizează în acest scop soluții saline izotone.

c) *Inhibiția resorbției osoase* a calciului se realizează cu ajutorul calcitoninei și mitramicinei. Mitramicina, în doze de 25 μg/kilocorp produce inhibiția resorbției în 6—12 ore, iar efectul se prelungește pentru 4—6 zile. La aceste doze nu se întîlnesc nefrotoxicitate, trombocitopenie și necroze hepatocelulare.

Tirocalcitonina este un hormon care produce hipocalcemie cu efect mai rapid decît mitramicina, dar poate produce rezistență la administrări repetate, iar 1/4 din pacienți nu răspund la administrarea lui. Rezistența poate fi prevenită prin administrare concomitentă de prednison.

Pacienții cu hiperparatiroidism se tratează chirurgical, dar în prezența contraindicațiilor se poate folosi administrarea de fosfat în doze de 1—3 g/zi. Folosirea calcitoninei este limitată de dezvoltarea rezistenței.

În sindromul lapte-alcaline se oprește administrarea alcalinelor și a laptelui, iar alcaloza se corectează prin administrarea de clorură de amoniu. Se administrează lichide în exces.

În intoxicația cu vitamina D se recomandă suprimarea administrării ei, regim sărac în calciu și administrarea de prednison în doză de 40—60 mg/zi.

Tratamentul complicațiilor se adresează HTA, litiazei și infecției urinare.

d) *Chelarea calciului ionizat* este cea mai rapidă și de încredere metodă de reducere a calciului ionizat, dar prezintă numeroase riscuri. Se realizează prin administrarea intravenoasă a fosfatului 50 mM la 8—12 ore. Prin administrarea fosfatului, calciul sanguin ionizat este transformat în fosfat de calciu, care se depune în țesuturile moi. Efectele nedorite, care sînt în funcție de doză, sînt: calcificări metastatice, hipotensiune, insuficiență renală acută și decese. EDTA administrat intravenos, în doze de 15—50 mg/kilocorp, reduce calciul ionizat prin chelare. În ultimul timp, el se folosește mai puțin, datorită nefrotoxicității. Se pare că ar avea rol la pacienții cu criză hipercalcemică acută, cînd este necesară reducerea rapidă a calciului ionizat.

II. *Tratamentul crizei hipercalcemice acute* se adresează inițial deshidratării, care se corectează prin administrarea de soluții saline izotone. Ele inhibă reabsorbția calciului în tubul proximal, oferindu-i ansei Henle cantități sporite de calciu. Cu ajutorul diureticelor active la acest nivel, reabsorbția calciului este împiedicată. De obicei, se folosesc 3 litri de soluții saline izotonice în 9—12 ore. Inițial, se administrează 1—2 litri de soluții saline, după care se administrează 40—80 mg furosemid intravenos, care se repetă la 2—4 ore. Volumul de urină trebuie să fie măsurat din oră în oră și înlocuit cu un lichid care să conțină cantitățile de sodiu și potasiu eliminate prin urină. Sodiul și potasiul urinar sînt măsurate la interval de 4—6 ore. Dacă se administrează soluții saline fără tratament diuretic se poate produce insuficiență cardiacă.

Diureza prelungită necesită înlocuirea pierderilor de magneziu, de obicei 15 mg/oră.

În caz de anurie se indică hemodializa.

Se impune reducerea calciului ionizat prin administrare de EDTANa în doză de 15—50 mg/kilocorp. De obicei, însă, tratamentul inițial trebuie să cuprindă o combinație de tirocalcitonină și administrarea de soluții saline cu furosemid. Tirocalcitonina, hormon cu acțiune hipocalcemiantă, se administrează în doză de 4 MRC unități/kilocorp. Se folosește sub forma calcitoninei extrase din somon, al cărei efect începe la 1 oră; 50% din pacienți pot atinge nivelurile normale ale calciului în 2 ore. Dacă după mai multe ore de tratament, calciul sanguin nu scade la nivelul acceptabil, tratamentul cu soluții saline și diuretice trebuie continuat.

Dacă persistă o hipercalciurie moderată după 8—12 ore, la medicația menționată se adaugă mitramicină în perfuzii, timp de 6—8 ore, în doze de 25 μg/kilocorp. La 1—3 zile după administrarea tratamentului de atac se poate întîlni reapariția hipercalcemiei și, în aceste situații, în funcție de cauza hipercalcemiei, se folosește un tratament de întreținere. În acest scop se folosesc fosfați, oral, în doze de 1 g/24 de ore la pacienții cu hiperparatiroidism care nu pot beneficia de tratament chirurgical, mitramicina la pacienții cu neoplasme și hipercalcemie și prednisonul la pacienții cu sarcoidoză, intoxicație cu vitamina D sau cancer de sîn.

CISTINOZA RENALĂ

Cistinoza renală reprezintă o nefropatie interstiţială metabolică asemănătoare clinic şi morfologic cu oxaloza renală. Substratul său îl constituie depozitele de cristale de cistină în interstiţiul renal şi, secundar, apariţia unor procese inflamatorii în interstiţiu şi tubii renali.

La originea acestor tezaurizări stau fie unele tulburări primitive ale metabolismului cistinei, fie unele tulburări secundare.

Alteori, cistinoza îmbracă aspectul clinic al unei litiaze cistinice.

Tratamentul trebuie să fie etiologic şi patogenic.

NEFRITELE INTERSTIŢIALE IMUNOLOGICE

În ultimii ani, a devenit tot mai evident că mecanismele imunopatologice implicate în afecţiunile glomerulare pot produce fie leziuni interstiţiale secundare celor glomerulare, fie leziuni interstiţiale primare.

S-au pus în evidenţă anticorpi care reacţionează cu membrana bazală a tubilor renali, precum şi anticorpi în cadrul complexelor imune.

S-a arătat că infecţiile din interstiţiul renal sînt însoţite de o sinteză locală de imunoglobuline, iar antigene din agenţii microbieni pot persista o lungă perioadă în interstiţiul renal.

În nefrita tubulo-interstiţială produsă de droguri, se recunoaşte adesea o participare imunitară. Astfel, în nefrita interstiţială produsă de meticilină se pot dezvolta anticorpi antimembrană bazală tubulară.

Imunitatea celulară poate, de asemenea, să fie implicată.

În acidoza tubulară renală întîlnită în bolile de colagen, însoţită de hipergamaglobulinemie, în special în sindromul Sjögren, hepatita cronică agresivă şi alveolita fibrozantă, s-au găsit leziuni de nefrită interstiţială iar studiile de imunofluorescenţă au sugerat, la unii pacienţi prezenţa de imunoglobuline la nivelul tubilor. Aceşti pacienţi prezentau numeroşi autoanticorpi, printre care şi anticorpi antirinichi. Cu toate acestea, anticorpii antirinichi pot fi prezenţi şi în absenţa unei boli renale.

Din grupul nefropatiilor interstiţiale produse prin mecanisme imunitare, vom descrie nefropatia interstiţială observată la rinichiul transplantat şi nefrita interstiţială din sindromul Sjögren.

NEFROPATIA INTERSTIŢIALĂ DIN RINICHIUL TRANSPLANTAT

Datorită diferenţelor antigenice dintre gazdă şi donator, rinichiul transplantat este supus continuu unui fenomen de respingere de către gazdă, care implică imunitatea celulară şi imunitatea umorală. În funcţie de starea donatorului, răspunsul imun iniţial este în funcţie de starea de sensibilitate a gazdei. Cînd gazda nu este sensibilizată în prealabil la antigenele grefonului, răspunsul imunitar iniţial este de tip imunitate celulară. Dacă gazda este sensibilizată în prealabil, răspunsul celular imunitar este dictat de imunitatea umorală. Intensitatea interacţiunii dintre grefă şi gazdă şi implicaţiile sale la nivelul grefei renale depind de mai mulţi factori:

1 — gradul de compatibilitate genetică dintre receptor şi donator;

2 — capacitatea de răspuns al aparatului imunitar al gazdei;

3 — nivelul şi gradul de sensibilitate al gazdei la antigenele donatorului;

4 — tipul bolii renale care a dus la transplant;

5 — perioada ischemiei iniţiale la care a fost supus rinichiul de la cadavru;

6 — posibila intervenţie a infecţiei şi toxicităţii drogurilor folosite intervine mai tîrziu, în cursul transplantului.

Morfopatologie. La nivelul rinichiului transplantat se observă trei modificări morfologice majore:

1. Dezintegrarea şi ruperea vaselor capilare peritubulare, cu edem interstiţial ulterior şi infiltraţie celulară progresivă; aceste modificări sînt produse prin intervenţia imunităţii celulare şi cauzează rejecţia timpurie a alogrefelor şi ulterioarele episoade acute de rejecţii în transplantul cronic.

2. Tumefierea celulelor endoteliale, necroză fibrinoidă, depozitarea de imunoglobuline în intima şi media arteriolelor aferente şi a arterelor interlobulare, adesea însoţite de ruptura membranei elastice interne; aceste modificări morfologice sînt mediate prin imunitatea umorală şi sînt prezente în grade variate de intensitate în timpul episoadelor de rejecţie. Acest proces este responsabil de rejecţia cronică a alogrefei. Răspunsul acestor modificări morfologice la tratamentul imunosupresiv nu poate fi prevăzut şi este de obicei, incomplet. În funcţie de gradul de cronicitate şi de severitate, apar modificări ireversibile, iar procesul de vindecare este însoţit de depozitarea fibrinei şi trombocitelor la nivelul endoteliului şi intimei vasculare. Rupturile membranei elastice interne nu pot fi reparate, depozitele sînt înlocuite prin ţesut fibros, care înglobează vasele, la care se adaugă tromboza la nivelul vaselor renale. Afectarea vasculară este mai severă şi mai frecventă la locul de diviziune al vaselor renale în ramuri mai mici. Acest proces este mediat tot umoral şi se corelează cel mai bine cu gradul afectării funcţiei renale în timpul episoadelor de rejecţie.

3. Îngroşarea membranei bazale a capilarelor glomerulare prin depozite granulare subendoteliale şi prin grade variate de proliferare celulară. Şi aceste modificări sînt mediate umoral şi pot reprezenta fie persistenţa aceleiaşi boli care a dus la transplant, fie consecinţa răspunsului umoral la antigenele alogrefei.

Independent de severitatea sau contribuţia fiecăruia din cele trei procese, nefrita interstiţială este caracteristica principală a rinichiului transplantat. Ea rezultă fie din ruperea capilarelor peritubulare, fie din obstrucţia vasculară. În plus faţă de efectul direct al procesului infiltrativ interstiţial, s-a arătat că infiltraţia grefei cu celule limfoide imunologic competente contribuie la mecanismul reacţiei umorale prin producţia locală de anticorpi umorali.

În final, nefrita interstițială din rejetul grefei renale este caracterizată prin atrofie tubulară, fibroză interstițială, infiltrate celulare interstițiale, leziuni vasculare și fibroză periglomerulară.

Tablou clinic și paraclinic. Secundar modificărilor morfologice, apar modificări ale funcției renale, caracterizate prin anomalii ale funcției tubulare și scăderea filtrării glomerulare.

Dintre anomaliile tubulare, cele mai bine cunoscute sînt: acidoza tubulară renală, proximală sau distală și poliuria postoperatorie. Se consideră că aceasta din urmă ar fi secundară afectării tubului proximal, dar alți autori au explicat-o prin diureza osmotică provocată de uree și hiperhidratarea preexistentă. Se constată scăderea densității urinare tulburări în homeostazia calciului, magneziului și fosfaților. În sedimentul urinar se constată lizozomurie, proteinurie selectivă, prezența produșilor de degradare a fibrinei, creșterea lacticodehidrogenazei urinare, creșterea fosfatazei alcaline urinare, a histaminei urinare, creșterea izohemaglutininelor în urină. În sedimentul urinar apare o varietate de celule formată din limfocite, macrofage, celule tubulare și cilindri. Cu toate acestea, nici una din anomaliile constatate nu este importantă.

NEFRITA INTERSTIȚIALĂ DIN SINDROMUL SJÖGREN

Sindromul Sjögren nu are o definiție absolută, totuși, triada diagnostică descrisă de Bloch poate fi luată în considerare drept criteriu diagnostic. Această triadă cuprinde kerato-conjunctivita *sicca* sau ochii uscați, cu sau fără mărirea glandei lacrimale, xerostomia (gura uscată), cu sau fără mărirea glandelor salivare și prezența unei boli de țesut conjunctiv, de obicei artrită reumatoidă. Mai rar, pot fi prezente lupusul eritematos diseminat, sclerodermia, poliarterita nodoasă sau polimiozita. Pentru a stabili diagnosticul de sindrom Sjögren sînt necesare cel puțin două din aceste criterii.

Patogenie, anatomie patologică, manifestări clinice și de laborator. Sindromul Sjögren este o boală autoimună și afectează cu predilecție femeile de vîrstă tînără și medie.

Alături de manifestările oculare, ori cele respiratorii și gastrointestinale, care predomină, afectarea renală reprezentată de nefropatia interstițială este destul de frecvent întîlnită. Severitatea afectării renale este paralelă cu gravitatea sindromului.

Caracteristicile histologice. sînt: infiltrat inflamator interstițial cu celule mononucleare, în special limfocite, atrofii și dilatări ale tubilor uriniferi a căror membrană bazală este îngroșată neregulat, prezentînd depozite granulare de IgG și C_3, fibroză și puține modificări glomerulare de tipul fibrozei periglomerulare. Infiltratele inflamatorii din interstițiul renal sînt similare cu cele din glandele salivare, tiroidă, plămîn și miocard.

Inițial, s-a considerat că defectele tubulare renale, apărute la bolnavii cu sindrom *sicca* ar fi provocate de hipergamaglobulinemie și hipervîscozitatea consecutivă. Cu toate acestea este mai acceptabilă sugestia prin care limfocitele din interstițiul renal produc afectarea tubilor renali.

Severitatea modificărilor interstiţiale pare a fi corelată cu reducerea filtrării glomerulare şi prezenţa proteinuriei, care depăşeşte rareori 1 g/24 de ore şi se întîlneşte la 4—6% din pacienţii cu sindrom Sjögren.

Afectarea funcţională renală se traduce prin scăderea concentraţiei urinare, care poate fi modestă (concentraţie urinară pînă la 700 mOsm). sau foarte severă, producînd diabetul insipid nefrogen (cazuri izolate). Se constată tulburări în acidifierea urinii, cu producerea de acidoză tubulară renală de tip I sau II, ultimul fiind mai frecvent.

În afara acestor tulburări ale funcţiei tubulare se întîlnesc: aminoacidurie, diminuarea reabsorbţiei tubulare a acidului uric, glicozurie, fosfaturie.

În cazurile severe de sindrom Sjögren, leziunile renale sînt foarte frecvente, dar insuficienţa renală terminală este rareori o cauză de deces.

Tratament. Există dovezi, deşi reduse, că acidoza tubulară renală din sindromul Sjögren poate beneficia de tratamentul cu ciclofosfamidă, şi că administrarea de substanţe alcaline poate îmbunătăţi secreţia glandelor lacrimale şi salivare.

NEFRITELE INTERSTIŢIALE DE CAUZĂ NECUNOSCUTĂ

Există un grup de boli renale, caracterizat prin afectarea interstiţiului renal, a căror etiologie încă nu a putut fi precizată. Din rîndul acestora fac parte nefropatia endemică balcanică, nefrita interstiţială primitivă cronică şi nefrita xantogranulomatoasă.

NEFRITA INTERSTIŢIALĂ PRIMITIVĂ CRONICĂ

Nefrita interstiţială primitivă cronică denumită nefrita interstiţială exsudativă Bell sau nefrita interstiţială cronică *d'emblée*, a fost descrisă pentru prima dată în 1933 de Oberling. Ulterior, Bell descrie acelaşi tip de afectare, pe care o denumeşte nefrita interstiţială exsudativă. Afecţiunea este caracterizată prin lezarea difuză de cauză necunoscută a interstiţiului renal, fără alterarea sistemului pielo-caliceal şi evoluează spre insuficienţa renală cronică progresivă, în care semnele de suferinţă funcţională tubulară sînt predominante. Boala se întîlneşte cu frecvenţe egale la ambele sexe şi predomină la adulţi şi oamenii în vîrstă.

Etio-patogenia acestei afecţiuni rămîne încă necunoscută. Se discută posibilitatea ca această afecţiune să reprezintă urmarea unei pielonefrite cronice, îndeosebi hematogene. Alţi autori, însă, discută posibila intervenţie a unor mecanisme imuno-alergice.

Morfopatologie. Macroscopic, rinichii sînt mici, atrofici, dar cu suprafaţa netedă, deosebindu-se astfel de rinichiul pielonefritic.

Microscopic, se întîlnesc leziuni interstiţiale, caracterizate prin infiltraţie inflamatorie cu limfo-plasmoticite şi scleroză infiltrativă cu celule rotunde (limfoplasmocitară). Ulterior, în cursul evoluţiei bolii, se adaugă procese de scleroză glomerulară extracapsulară, leziuni tubulare şi vasculare. În stadiile finale ale bolii, se realizează aspectul de rinichi mic, atrofic, care face imposibilă identificarea afecţiunii iniţiale.

Tablou clinic. Boala are un debut insidios, și este descoperită întîmplător sau după apariția unei insuficiențe renale cronice avansate. În perioada de stare, modificările clinice, foarte reduse, sînt dominate de semnele unei suferințe tubulare disociate, cum sînt pierderile mari de sodiu, de potasiu, osteopatia renală cu nefrocalcinoză, acidoza renală hipercloremică. Bolnavii pot prezenta anemie marcată, cu o colorație brun-murdară a tegumentelor.

Poliuria subizostenurică se întîlnește frecvent încă din stadiile precoce ale afecțiunii. Capacitatea de concentrare a rinichiului este scăzută. La examenul de urină se găsește: proteinurie constantă, dar redusă cantitativ sub 1 g/24 de ore, hematurie microscopică, absența leucocituriei și bacteriuriei. Urocultura este de obicei negativă.

Probele funcționale renale sînt mult alterate, deoarece boala este de cele mai multe ori descoperită într-un stadiu avansat de insuficiență renală. Ele exprimă alterarea importantă și precoce a funcțiilor tubulare, în timp ce funcția glomerulară apare normală sau foarte puțin afectată.

Diagnosticul pozitiv poate fi pus în stadiul inițial al bolii numai întîmplător, cu ocazia unui examen sumar de urină. În perioada de stare prezența modificărilor tubulare caracteristice: nefrită cu pierdere de sare sau potasiu, osteopatia renală, acidoza renală hipercloremică, contribuie la diagnostic, care trebuie confirmat prin biopsie renală. În stadiul de insuficiență renală, diagnosticul poate fi pus numai pe baza anamnezei.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu glomerulonefrita cronică în perioadă de latență, în care există hematurie, proteinurie, hipertensiune arterială și antecedente de glomerulonefrită acută.

Cel mai greu diagnostic diferențial, uneori aproape imposibil de făcut chiar și prin biopsie renală, este cu pielonefrita cronică. La aceasta din urmă se poate găsi bacteriurie, leucociturie și cistită, iar urografia evidențiază modificări pielo-caliceale.

Uneori, nefropatia prin abuz de analgetice este practic imposibil de deosebit de nefropatia interstițială cronică, dacă nu se pune în evidență consumul exagerat de analgetice.

Evoluție și prognostic. Nefropatia interstițială primitivă cronică evoluează în trei stadii: stadiul de latență, stadiul de insuficiență tubulară și stadiul de insuficiență renală cronică globală. Primele două stadii durează zeci de ani și permit bolnavului o viață aproape normală. Odată apărută insuficiența renală, evoluția este rapidă spre deces. Prognosticul bolii este infaust în ultimul stadiu.

Tratamentul este ineficient, din cauza lipsei cunoștințelor asupra etiopatogeniei și a diagnosticului tardiv al afecțiunii. Se recomandă, evitarea drogurilor nefrotoxice, inclusiv antibioticele și chimioterapicele. Se interzic vaccinările.

În stadiul de insuficiență renală cronică, prezența poliuriei abundente și insuficienței tubulare disociate implică folosirea unor cantități adecvate de lichide, sare, potasiu. Se va combate acidoza. În caz de anemie gravă sînt necesare transfuzii repetate.

PIELONEFRITA XANTO-GRANULOMATOASĂ

Pielonefrita xanto-granulomatoasă, denumită și nefrită xanto-granulomatoasă, pielonefrită xantomatoasă sau xantomatoză renală este o afecțiune renală unilaterală aproape exclusiv dreaptă, caracterizată clinic prin dureri abdominale, nefromegalie dreaptă, piurie și febră, și anatomic, prin înlocuirea interstițiului renal, anterior lezat de pielonefrita cronică, cu macrofage încărcate cu lipide sau cu granuloame de resorbție, care conțin celule spumoase și uneori, celule gigante.

Individualizarea acestei afecțiuni aparține lui Schlagenhaufer, care, în 1916, a descris-o la un bolnav cu pielonefrită cronică ce prezenta noduli galbeni bine delimitați la nivelul parenchimului renal. Boala afectează îndeosebi femeile de vîrstă medie; la copil ea este rar întîlnită.

Etiopatogenie. Se consideră că modificările anatomo-histologice întîlnite la nivelul interstițiului renal în pielonefrita xanto-granulomatoasă, ar fi determinate de infecția urinară și de obstrucția căilor urinare, la care concură numeroși factori favorizanți printre care, cel mai imporrtant rol îl joacă diabetul, sarcina și anomaliile metabolismului lipidic.

Numeroși autori consideră că celulele spumoase de la nivelul interstițiului renal sînt celule de resorbție, nefrita xanto-granulomatoasă reprezentînd o reacție tisulară elementară la acumularea de lipide în țesutul interstițial al rinichiului, secundară unei alterări și apoi a unei degenerescențe celulare.

Morfopatologie. Macroscopic, rinichiul drept (aproape exclusiv) este mărit de volum și cîntărește între 400—600 g. Țesutul perirenal este albicios și fibros. Decapsularea rinichiului se face cu dificultate.

Pe secțiune se descriu două forme anatomice:

a) forma difuză, în care parenchimul renal este înlocuit cu țesut gălbui în care se observă multiple microabcese cu centrul necrotic. Cavitățile pielo-caliceale sînt dilatate și conțin o substanță gălbuie cu aspect puriform sau gelatinos, în care se găsesc numeroase concrețiuni calcare. Corticala este redusă la o bandă îngustă periferică;

b) forma localizată, în care țesutul adipos perirenal este puțin afectat, iar pe secțiune, în regiunea polului superior al rinichiului se observă numeroși noduli gălbui, rotunzi, bine delimitați de parenchimul sănătos.

Ureterul poate fi normal, dilatat sau strîmtorat.

Microscopic, se descriu două aspecte: un aspect clasic și altul tuberculoid.

Aspectul clasic se caracterizează prin prezența următoarelor zone:

1. Zona centrală, formată dintr-un țesut necrotic care conține leucocite alterate, celule spumoase și resturi nucleare; deseori se pot observa, în această zonă, calcifieri mai mult sau mai puțin concentrice.

2. Zona granulomatoasă, situată în vecinătatea zonei centrale, formată din granuloame care conțin limfocite, leucocite, plasmocite, cu citoplasmă spumoasă, în care se găsesc 20—30 nuclei. Uneori, în jurul acestor celule gigante se observă numeroase cristale de acizi grași și colesterol, care dau aspectul unei celule gigante de resorbție.

3. Zona intermediară, situată la joncțiunea cortico-medulară a papilei renale, este formată dintr-un țesut de scleroză infiltrat cu limfocite.

Între benzile de scleroză se pot observa tubi renali atrofici cu dispoziție regulată. Uneori, infiltrația limfoidă este atît de bogată încît realizează centre germinative.

4. Zona periferică, alcătuită dintr-o lamă corticală restantă, în care se observă leziuni de nefrită interstițială cronică. Se mai observă dilatări sau atrofii tubulare, fibroză interstițială și scleroză glomerulară.

Aspectul tuberculoid se caracterizează prin prezența unor foliculi izolați sau confluenți, formați din celule gigante cu nuclei suprapuși și histiocite, cu citoplasmă bogată în grăsimi și granulații PAS pozitive, și o coroană limfocitară. Nu se găsește niciodată cazeificare centrală.

Indiferent de aspectul histologic, ambelor aspecte le sînt comune leziunile țesutului adipos perirenal, modificările vasculare de tip endarterită și leziunile căilor excretorii.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe datele clinice (anamneză, istoric de pielonefrită cronică, examen clinic — nefromegalie dreaptă) și pe examenul anatomopatologic, singurul în măsură să certifice diagnosticul.

Diagnosticul diferențial se face cu:

1 — tuberculoza renală, al cărei aspect histologic este deosebit de cel al nefritei xanto-granulomatoase, prin prezența celulelor gigante Langhans, a cazeificării centrale și a bacilului Koch;

2 — hipernefromul, în care celulele spumoase au un aspect vegetal pronunțat, există numeroase mitoze și anomalii nucleare.

3 — lipomatoza renală, în care celulele adipoase de aspect normal nu se pot confunda cu celulele spumoase;

4 — malacoplakia, afecțiune rară, care afectează în principal vezica urinară și epididimul și mai rar rinichiul. Ea este caracterizată prin prezența unor celule spumoase, de dimensiuni mai reduse, care conțin în citoplasmă concrețiuni calcare dispuse concentric, ce infiltrează rinichiul, vezica și epididimul.

Tabloul clinic este constituit din dureri abdominale, inapetență, scădere ponderală, febră.

La examenul clinic se constată o masă tumorală în flancul drept, dureroasă la palpare.

Se constată piurie, iar uneori, caracteristic, în urină se observă resturi albicioase.

Evoluție. Prognostic. Evoluția bolii este progresivă și duce la distrugerea rinichiului. În cazul afectării și a celuilalt rinichi, evoluția este progresivă spre insuficiență renală terminală și deces.

Dacă celălalt rinichi este normal, prognosticul este favorabil, boala beneficiind de tratament chirurgical.

NEFROPATIA ENDEMICĂ BALCANICĂ

Nefropatia endemică balcanică (NEB) este o nefrită interstițială cronică cu etiologie obscură, întîlnită într-o zonă geografică limitată cuprinzînd teritorii adiacente, din cele trei țări riverane la Dunărea de Jos (România, Bulgaria și Jugoslavia) cu caracter endemic și familial și evoluție inexorabilă spre IRC.

Boala a fost semnalată independent și la scurt interval de timp în cele trei țări, între anii 1956 și 1958. Este îndoielnic că debutul real al bolii s-ar suprapune acestei perioade.

Există cercetători care îi atribuie un trecut secular (Bulić)

Istoria satelor românești din zona afectată consemnează acele „case blestemate" în care toți membrii familiilor erau secerați de o boală necunoscută, ce ar putea fi identificată astăzi cu focarele de NEB.

Deși boala este cunoscută de aproape 30 de ani, iar autonomia sa în cadrul celorlalte afecțiuni renale cronice este stabilită definitiv, ea continuă totuși să rămînă o enigmă sub aspect etiologic.

Boala a purtat de la descriere pînă în prezent o serie de denumiri: nefropatie endemică, nefropatie interstițială endemică de Balcani, nefrită endemică cronică, nefrită cronică azotemică endemo-epidemică, atrofie renală endemică.

Denumirea unanim acceptată din 1963 (Simpozionul Internațional de la Sofia) este cea de nefropatie endemică balcanică (NEB), care, deși vagă, subliniază particularitatea de distribuție geografică a bolii.

Aria de răspîndire. Caracteristicile zonei. Regiunea endemică incluzînd zonele afectate din cele trei țări are o rază cuprinsă între 100—150 km, ceea ce permite ipoteza unor condiții ecologice particulare, favorizante pentru boală.

În România, zona endemică are o suprafață de 40/70 km, fiind situată la est de Drobeta-Turnu Severin, maximum de incidență fiind întîlnită în satele Erghevița și Bistrița.

În Iugoslavia există o alternanță de zone endemice cu focare endemice situate de-a lungul rîurilor Sava, Bosnia, Drina, Pek și Timoc.

În Bulgaria sînt afectate districtele din nord-vestul țării (Vrața și Mihailovgrad). Puhlev a nominalizat 55 de sate din această zonă cu nefropatie endemică.

Teritoriile afectate fac parte din Piemontul getic, solul lor fiind alcătuit din depozite fluvio-lacustre neomogene cu mari suprafețe de eroziune, produse de rîurile și pîrîurile ce se îndreaptă spre Dunăre.

Structura solului este constituită din depozite cuaternare de nisipuri, argile, marne, iar la suprafață soluri brun-roșcate, podzolice sau dune de nisip. Sînt afectate de obicei zonele submontane (altitudine 60—300 m) cîmpia și munții fiind respectați de boală.

Prima zonă este temperată, cu o puternică amprentă mediteraneană (izoterma anuală 10—11°C, iar umiditatea mai ridicată decît în restul țării — 70—75%).

Solul conține în profunzime, zăcăminte carbonifere, iar la suprafață zăcăminte de MnO, Zn, Al. Sursele de apă au un conținut metalifer ridicat.

Epidemiologie. NEB se situează din punct de vedere epidemiologic, la granița dintre bolile transmisibile și bolile cronice netransmisibile. Imposibilitatea unei clasări precise este tot o consecință a neelucidării etiopatogeniei sale. Se pare că NEB este o boală strict izolată în Balcani. Nicăieri pe glob nu s-au descris pînă în prezent cazuri identice.

Krauss a comunicat existența unei boli similare în zona Etiopiei, iar autorii scandinavi și japonezi au relevat nefropatii cu caracter endemic în teritoriile țărilor respective, fără ca acestea să fie însă superpozabile NEB.

Încercarea de abordare a bolii prin metodologia afecțiunilor transmisibile nu a putut da concluzii edificatoare. Prima verigă a lanțului epidemic (sursa de infecție) nu a putut fi stabilită, deși se pare că biosfera satului endemic oferă condițiile contractării bolii pe care individul o poate face aici, ea continuînd să evolueze asimptomatic, izbucnind pe plan clinic după ani și zeci de ani, chiar, în situația părăsirii acestor sate de unii locuitori.

A doua verigă — vectorul — în ciuda cercetărilor amănunțite asupra solului, apei, florei și faunei, rămîne la fel de incertă.

Receptivitatea față de boală (a treia verigă) constituie o latură particulară și este posibil corelată cu predispoziția familială observată.

Există o serie de trăsături epidemiologice asupra cărora opiniile cercetărilor converg:

1. *Endemicitatea.* Boala afectează o zonă geografică restrînsă, în cadrul acesteia întîlnindu-se sate afectate și neafectate, în satele endemice existînd focare familiale, cazuri sporadice, precum și — marea majoritate — populație indemnă.

2. *Morbiditatea.* O evaluare corectă a morbidității prin NEB este dificilă, datorită imposibilității aprecierii corecte a incidenței bolii în stadiul subclinic, a erorilor de diagnostic la cei nespitalizați, prin tendința de încadrare în sfera NEB a tuturor IRC din zonă. Datele din literatură indică o incidență variabilă acestei boli, apreciată între 0,5—12% (Biberi, Moroianu) și 20—50% (Danilović). Brukner și Nichifor apreciază incidența specifică a NEB la 20% în satele endemice.

3. *Incidența familială.* Constituie o particularitate definitorie pentru NEB și în același timp o enigmă încă nedezlegată. Nu numai consanguinii fac boala, ci și apartenenții prin alianță, ceea ce atrage atenția asupra factorului familial, nu numai genetic ci și de coabitare.

Un experiment de mare amploare a fost efectuat în Bulgaria, prin strămutarea locuitorilor satului endemic Karaș din districtul Vrața într-o zonă neendemică din jurul orașului Sofia. După 9 ani de la strămutare, 24 din cei 341 de locuitori au murit. La autopsie s-a confirmat diagnosticul de NEB la 20 dintre aceștia. Acest studiu permite concluzia că este necesară o ședere de 8—20 de ani într-un focar endemic pentru a se produce boala.

4. *Incidența pe grupe de vîrstă.* Incidența maximă a bolii este între 40 și 69 de ani. Investigarea semestrială prin teste *screening* a populației tinere depistează proteinurii în proporție de 8—10% în afara oricăror manifestări aparente de boală renală, subiecții cu proteinurie fiind în general descendenți ai familiilor afectate. Prezența acestui stigmat se corelează bine cu apariția ulterioară a bolii.

5. *Incidența pe sexe.* Cea mai mare parte a autorilor remarcă o incidență crescută a bolii la sexul feminin (Gaon — 54%, Tancev — 69,6% Melencu — 72%).

6. *Mortalitatea.* NEB este o boală în care apare pregnant discrepanța dintre posibilitatea de diagnostic și imposibilitatea opririi sau încetinirii cursului bolii, care se desfășoară inevitabil spre exitus în 1—7 ani de

la declanșarea clinică. Mortalitatea prin boli renale în Oltenia și Caraș-Severin este cea mai mare din țară.

Etio-patogenie. S-au făcut eforturi remarcabile pentru elucidarea aspectului etio-patogenic, impuse de necesitatea majoră a unei atitudini terapeutice profilactice sau curative în această boală în care diagnosticul reprezintă o sentință gravă fără replică terapeutică.

1. *Ipoteza factorului toxic* concepe boala ca rezultat al acțiunii nefrotoxice îndelungate a unor substanțe din mediul înconjurător.

S-au incriminat ca noxe cauzale o serie de metale grele (Pb, Hg), oligoelemente nefrotoxice din apă și sol (Mn, Al, Cr, Fe, Zn, Cu, Mo, Mi, Bi, Ba, Ag, Se etc.) fenolii, silicații etc.

Tr. Tonea a găsit în apa izvoarelor din Erghevița cantități crescute de Mn, Al, Cr, Fe comparativ cu cele din apele potabile din București.

Marcovic și Lebedev susțin rolul patogen al silicaților erozivi găsiți în cantități crescute în apele studiate. Ei demonstrează turnover-ul siliciului în organism acesta devenind nefrotoxic în mediul acid tubular.

Mustață și colab. emit ipoteza unei intoxicații cu corpi fenolici, prin analogie cu aspectul clinic al intoxicației cu fenacetina, considerînd că în patogenie sînt direct implicați doi produși intermediari: N-acetil-para-aminofenolul și parafenilidina.

2. *Ipoteza infecțioasă* (microbiană sau virală) ia în considerare posibilitatea impurificării bacteriene a apelor, datorită existenței unor soluri permeabile — argilos-nisipoase — și a unor zone inundabile cu capacitate de autopurificare redusă.

Glavcev remarcă în zona endemică bulgară frecvente infecții intestinale cu *E. coli*, care se corelează cu prezența nefropatiei endemice, fapt ce l-a determinat să considere boala ca o variantă a pielonefritei cronice neobstructive cu patogenie entero-renală. Uroculturile repetate practicate după hiperconcentrarea urinilor dovedesc o proporție a infecțiilor urinare de circa 38% (Bonciu și Pasăre).

Wildboltz afirmă posibilitatea ca o PNC trenantă să fie provocată de o infecție cu virulență scăzută, dar persistentă. Melencu și Pasăre au demonstrat efectul de stimulare a creșterii bacteriene în contact cu apa din zonele endemice la 18 tulpini de enterobacteriacee.

Ipoteza unei etiologii bacteriene nu a fost confirmată pînă în prezent, fiind mai plauzibilă explicația unei suprainfecții bacteriene survenite în cursul evoluției bolii.

Au fost, de asemenea, studiate tulpinile de streptococ sau leptospirele, fără a reieși însă argumente etiologice plauzibile.

Teoria virală susținută încă din 1964 de L. Georgescu, prin identificarea la microscopia electronică a unor particule dense în tubii uriniferi (30—35 mu), a fost abordată și de Krauss, Rusev, Vasilenko, Puhlev.

În 1975, Apostolov și Stasić anunțau, după studii ultrastructurale de microscopie electronică făcute la Londra, găsirea unor particule pleiomorfe de 80—200 mu la nivelul mezangiului, celulelor epiteliale glomerulare, în membranele bazale sau în celulele tubulare. Ei identifică aceste particule cu *corrona* virusul, care este un virus lent cu tropism electiv renal, transmiterea sa făcîndu-se prin apa contaminată cu dejectele porcinelor sau prin carnea de porc consumată.

3. *Micotoxinele* elaborate de ciuperci din genul *Penicillium, Aspergillius* sau *Fusarium* au fost, de asemenea, incriminate în patogenie, prin analogie cu o nefropatie interstițială micotică cunoscută în Danemarca de circa 50 de ani (P. Krough).

4. *Patogenia imuno-alergică.* Deși nu a fost posibilă detectarea unui moment acut declanșant al mecanismului patogenic al bolii, studii experimentale cu antigene renal incorporate în adjuvantul Freund (Variety și colab. — 1971, Klassen, McCluskey și Milgrom — 1971) au demonstrat posibilitatea realizării, prin acest mecanism, a unei boli autoimune tubulo-interstițiale.

5. *Ipoteza genetică* a fost sugerată de caracterul familial bine conturat al bolii. Bruckner, Nichifor și Moțoiu găsesc o incidență crescută a rupturilor și remanierilor cromozomiale la bolnavii cu NEB, comparativ cu alte uremii sau cu un lot martor de sănătoși din București.

Studiul *pedigree*-urilor permite concluzia unui model autosomal recesiv cu penetranță redusă, ca mod de transmisie genetică a bolii.

Morfopatologie. Aspectele morfopatologice ale NEB se referă la faza declarată a bolii și, în special, la faza terminală. Rinichiul din NEB este cel mai mic rinichi întîlnit în patologia renală cronică, ajungînd sub 1/2 din dimensiunile și greutatea sa inițială (pînă la 20—50 g).

Macroscopic, se disting trei variante ale rinichilor din NEB: netedă, boselată și granulată.

Capsula renală este îngroșată, decapsularea făcîndu-se cu dificultate. Pe secțiune, se remarcă o ștergere a demarcației dintre corticală și medulară, corticala greu de evidențiat tinctorial fiind redusă uneori la o lamă de 11 mm. Piramidele renale sînt micșorate și tasate, iar coloanele Bertin se prezintă ca mici insule pierdute printre piramide.

Bazinetul ca și căile excretorii, prezintă modificări variate, de la simple reacții inflamatorii pînă la formațiuni tumorale benigne sau maligne (Petrinska, Venkovska).

Microscopic se decelează modificări ce interesează întregul parenchim, constînd în atrofie marcată și scleroză interstițială acelulară. Glomerulii, aparent normali la microscopul optic, prezintă precoce leziuni decelabile la microscopul electronic: proliferare de celule mezangiale cu acumulare de material PAS +.

Membrana bazală se îngroașă neregulat, celulele endoteliale suferă alterații distrofice.

Glomerulii atinși sînt, adesea, înconjurați de o zonă de inflamație interstițială cu aspect de proliferare capsulară anulară.

Capsula Bowman se îngroașă, îngustînd progresiv spațiul capsular, înaintînd și fragmentînd glomerulul într-un proces de fibroză care, ulterior, prin proliferare importantă a țesutului conjunctiv, duce la transformarea glomerulilor în globi hialini.

La nivelul sistemului tubular, sînt evidențiate descuamări epiteliale cu cariorexis în tubii contorți, „tiroidizări" ale ansei Henle, dilatații chistice ale sistemului colector.

Se constată o marcată proliferare a țesutului conjunctiv interstițial, creîndu-se manșoane peritubulare.

Papilele renale sclerozate comprimă tubii colectori, ducînd la dilatații chistice.

Scleroza difuză interstiţială se asociază şi cu modificări vasculare, constînd în torsionări, traiecte anarhice, îngroşarea pereţilor arteriolari cu hialinizări şi obstruări de lumen.

În privinţa primatului lezional glomerular sau tubulo-interstiţial în NEB a existat o neconcordanţă între cercetătorii din cele trei ţări afectate.

Bruckner şi colab., prin studii de microscopie electronică, au stabilit că boala afectează iniţial glomerulul şi mai tîrziu restul nefronului şi interstiţiul.

Alături de leziunile renale, adesea se asociază leziuni digestive, constînd în: leziuni atrofice ale mucoasei gastrice, jejunale şi a primului segment din ileon, leziuni distrofice şi atrofie a parenchimului hepatic, conducînd uneori la ciroză periportală.

Studiile imuno-histochimice au permis evidenţierea unor anomalii în faza precoce a NEB:

— depozite de IgG în lungul membranei bazale glomerulare şi în peretele capsulei Bowman;

— depozite de IgA în membrana bazală glomerulară şi în mezangiu, dar şi în peretele tubilor contorţi proximali;

— depozite de C_3 în peretele arteriolelor;

— depozite de fibrinogen în diferite structuri renale.

Tablou clinic. Dificultăţile de încadrare a acestei boli sînt generate de particularitatea evoluţiei sale asimetrice — cu un stadiu subclinic lung, de durată neprecizată — şi un stadiu manifest destul de redus în timp 1—4 ani.

Manifestările clinice sînt nespecifice, similare cu ale oricărei IRC. Debutul este caracterizat prin: astenie progresivă, lombalgii surde bilaterale, cefalee, tulburări digestive, edeme discrete.

Simptomatologia se datoreşte în parte anemiei severe (astenie, ameţeli, cefalee), intoxicaţiei uremice (greaţă, inapetenţă, vărsături, pierdere ponderală) şi, uneori, infecţiilor urinare supraadăugate în faza avansată (polachiurie, disurie).

Aspectul bolnavilor este caracteristic, datorită palorii de nuanţă galben-arămie (prin retenţia de urocromogeni combinată cu carotinodermia acestor bolnavi).

Diureza descrie curba caracteristică din IRC, cu poliurie, pseudonormalurie şi oligurie în stadiul final.

Anemia intensă, sindromul de retenţie azotată sever (discordant uneori faţă de starea clinică relativ bună) şi absenţa constantă a HTA sînt cele cîteva trăsături ce individualizează boala, mai ales în condiţiile unei anamneze familiale sugestive.

Absenţa HTA apare ca o particularitate ce surprinde. S-a presupus distrugerea aparatului juxtaglomerular sau coafectarea suprarenalelor (demonstrată experimental de autorii bulgari pe cobai la care s-a administrat sediment de apă din zona endemică, inducîndu-se leziuni mixte reno-suprarenale).

IRC din NEB este bine tolerată timp îndelungat (cu conservarea capacităţii de muncă în pofida unui sindrom umoral avansat), suferinţa clinică manifestă instalîndu-se la o mică distanţă de siderarea completă a funcţiei renale.

Examenul paraclinic. Aspectul urinii este de obicei „hidruric“, densimetria confirmînd izostenuria sau subizostenuria.

Proteinuria este de obicei sub 1 g/24 ore și are un profil electroforetic de tip tubular.

Acest tip de proteinurie, separat în 1958 de Butler și Flyn, este caracterizat printr-o cantitate foarte mică de albumină și prin predominanță netă a microglobulinelor serice și urinare (G=20 000—30 000 cu coeficient de sedimentare de 2,5—2 s).

Explicația acestei proteinurii constă în afectarea predominant tubulară și interstițială, ce diminuă capacitatea de reabsorbție tubulară.

P. W. Hall și colab. au demonstrat că pot exista proteinurii cantitativ admise în limitele fiziologice, dar cu model electroforetic tubular. Autorul consideră 2-microglobulina ca fiind înalt selectivă pentru diagnosticul de NEB la valori de peste 16 micrograme/ml.

Sedimentul urinar este sărac și nespecific.

Bacteriuria, absentă de regulă, poate fi însă evidențiată după hiperconcentrarea urinilor la pacienți cu uroculturi repetate sterile.

Probele de funcționalitate renală sînt alterate progresiv, cu predominanță inițială a celor tubulare.

Examenele de sînge relevă anemia constantă, severă și precoce, normocitară, normocromă și rar hipocromă. Puncția sternală indică o depresie a eritropoiezei, dar și o alterare a liniei mielocitare. Durata de viață a hematiilor studiate cu crom radioactiv indică o scurtare moderată. Sideremia este ușor scăzută în peste 85% din cazuri. Leucocitele sînt normale, dar există uneori eozinofilie. Proteinograma este în general normală, relevînd uneori o creștere a 2-globulinelor.

Există un dezechilibru între aminoacizii plasmatici liberi (alanină, glicină, ornitină), care sînt net crescuți, și cei de origine celulară (prolină, acid aspartic), care sînt scăzuți.

S-a demonstrat, de asemenea, creșterea activității enzimelor plasmatice (catalaza, fosfataza alcalină etc.).

Retenția azotată este lent progresivă, ceea ce explică toleranța crescută a bolnavilor la valori neobișnuite de mari ale acesteia (prin adaptare progresivă a organismului).

Corelarea creșterii uricemiei cu indicanemia pare să aibă o valoare pentru diagnosticul precoce al NEB (Dotchev D.).

Evoluție și prognostic. Evoluția NEB este implacabilă spre IRC și exitus. Debutul clinic manifest al bolii (precedat se pare de o lungă perioadă subclinică detectabilă numai prin teste paraclinice de finețe) este de obicei separat de o perioadă relativ scurtă de timp de sfîrșitul letal (1—2 ani după autorii români, 4—7 ani după cei bulgari), în care posibilitățile terapeutice clasice sînt limitate.

În ultimul timp, hemodializa iterativă a ameliorat, într-o oarecare măsură, prognosticul *quo ad vitam* al unora dintre acești bolnavi.

Tratamentul NEB în faza de IRC se confundă cu terapia oricărei IRC la care nu se cunoaște cauza. Se vor corecta, pe cît posibil, dezechilibrele metabolice și anemia, iar pentru sindromul de retenție azotată se va recurge la o dietă de restricție proteică adecvată stadiului IRC și la terapie adjuvantă de tipul anabolizantelor, vitaminelor etc.

În stadiile avansate, uremia poate fi controlată prin hemodializă iterativă.

BIBLIOGRAFIE

1. BEESON, McDERMOTT, WYNGAARDEN —Textbook of medicine, Ed. Saunders and Co., 1979, 1 416—1 441.
2. BRENER & RECTOR — The Kidney, Ed. Saunders and Co., 1976, 1 113—1 121, 1 079—1 102.
3. BROD J. — Chronische pyelonephritis, Medizin. Prisma, 1970, 3.
4. BRUCKNER I. — Medicina internă, Ed. Medicală, 1979, 666—670, 685, 687—689.

4.a. BRÜHL P. — Der Harninfekt in Urologie, Ther Woche., 1978, 28, 8 296—8 933.

5. CONN AND CONN — Current diagnosis, Ed. Saunders and Co., 1977, 857—864, 868—871.
6. CONN — Current therapy, Ed. Saunders and Co., 1981, 555—560, 568—570.
7. CONSTANDACHE INA, NISTOR GEORGETA — Insuficiența tubulară a pielonefritei cronice, Viața medicală, 1977, 12.
8. DASCHNER F. — Aspecte clinico-microbiologice ale pielonefritei, Ther. Woche, 1979, 29, 10, 1 509.
9. DOUGLAS CLACK — Renal disease, Ed. Blackwell Scientific Publications, 1979, 400—437, 640—643.
10. ENGELKING R., SIEBERTH H. G., — Harnvegsinfekt und Pyelonephritis aus internisticher und urologischer Sicht, Ther. Woche, 1981, 31, 2 886—2 893.
10. GALAMICHE P. — La goutte — aspects cliniques, pathogenie, tratament actuel, Cahiers de Medicine, 1971, 12 (6), 403—413.
11. GAYER I. — Terapia pielonefritei, *Ther Woche*, 1979, *29*, 10, 554.
12. GEORGESCU L. — Diagnosticul bolilor renale prin puncție-biopsie, Ed. Medicală, 1978, 200—210.
13. GEORGESCU ȘT. — Pielonefrita la diabetici, Viața Med., 1968.
14. HARRISON'S — Principles of internal medicine, Ed. McGraw Hill, 1980, 1 320—1 333.
15. ION IOAN COSTICA — Boli renale bilaterale, Ed. Medicală 1972, 298—386, 441—447.
16. NICHIFOR E., URSEA N., ȘUTEANU ȘT. — Cercetări clinice asupra nefritei interstițiale cronice, Medicina internă, XV, 11, 1963.
17. RICHET G. — Aspecte etiologice ale nefropatiilor interstițiale Med. et Hyg., 1966, 739, 641.
18. RUSSU G. — Nefrologie practică, Ed. Junimea, 1978, 524—585.
19. SODEMAN AND SODEMAN — Patologic physiology, Ed. Saunder and Co., 1979, 401—408, 422—424.
20. STRAUSS AND WELT — Diseases of the Kidney, Sec. edition J. A. Churchill, 1971, 667—735, 891—997.
21. URSEA N. — Contribuții la tratamentul pielonefritei cronice, Medicina internă, XXII, 2, 1970.
22. URSEA N. — Nefropatiile interstițiale, Referat general, 1980.
23. URSEA N. — Rinichiul gutos, Referat general, 1980.
24. URSEA N. — Fiziologia și fiziopatologia excreției, sub red. Teodorescu Exarcu, Ed. Medicală, 1980, 429—440.
25. URSEA N. — Terapeutica medicală, vol. II, sub red. R. Păun, Ed. Medicală, 1982, 536—555.
26. URSEA N. — Terapia pielonefritei, Referat general, 1982.
27. ZOSIN C. — Nefrologie clinică, Ed. Medicală, 1979, 324—387.

9

NEFROPATII VASCULARE

Afectarea rinichiului consecutivă unor modificări patologice ale vaselor renale, al căror sediu poate fi la nivele diferite ale circulației arteriale renale — de la trunchiul principal la arterele arcuate și interlobulare — realizează tablouri clinic variate, în funcție de natura, extinderea și modul de instalare al acestora. Astfel, o leziune vasculară ce scade fluxul sanguin renal, dar se dezvoltă lent, are ca urmare o atrofie ischemică a parenchimului renal, însoțită de scleroză interstițială progresivă și scleroză glomerulară (deci leziuni asociate în interstițiu și glomeruli), pe cînd o leziune ce provoacă o ocluzie completă și se instalează repede, duce la infarct renal.

Grupul nefropatiilor vasculare cuprinde afectări renale produse de modificări patologice primare sau secundare altor boli ale vaselor renale și este determinat de hipertensiunea arterială reno-vasculară.

EMBOLIA ȘI TROMBOZA ARTEREI RENALE

(Infarctul renal)

Infarctul renal este consecința întreruperii bruște a circulației arteriale într-un teritoriu mai mult sau mai puțin întins, al parenchimului renal. Cum din punct de vedere funcțional arterele renale principale și ramificațiile lor pot fi considerate ca fiind terminale, obliterarea acestora are drept consecință ischemia și necroza segmentului de țesut renal pe care îl irigă.

Infarctul renal din ocluzia arterială acută se diferențiază evident anatomo-patologic, clinic, radiologic și evolutiv de infarctul renal de tip venos, produs prin tromboza venei renale (Epstein F.H., 1974).

Etiologie. Obliterarea acută a arterei renale poate apărea într-o foarte mare varietate de afecțiuni, care antrenează la nivelul arterei renale două categorii de leziuni: tromboza și embolia, ambele evoluînd ulterior spre infarct renal (Zosin C., 1979; Hmphrey M. H., 1981) (tabelul 9.1).

Tabelul 9.1

Cauzele obliterării arterei renale (după Humphrey M. H.)

---

1. *Tromboze:*

   Traumatism
   Angiografia aortei sau arterei renale
   Anevrismul aortei sau arterei renale
   Leziuni inflamatorii ale arterei renale:
   - a) lues
   - b) poliarterită nodoasă
   - c) trombangeită obliterantă

   Spontană

2. *Embolia:*

   Endocardita bacteriană
   Vegetaţii aseptice ale valvulelor cordului
   Trombi murali
   Embolii tumorale
   Embolii grăsoase
   Fragmente de aterom

Tromboza arterei renale, cu incidenţă mai rară decît embolia, poate apărea în traumatismele renale (cădere, lovire), contuzii ce pot interesa pediculul vascular renal, sau consecutiv unei intervenţii pe rinichi, în special conservatoare (nefrotomie, pielotomie lărgită). Secţionarea arterei polare inferioare în cursul intervenţiilor chirurgicale pentru hidronefroză poate determina de asemenea o necroză ischemică (Dimitriu C. C., Beroniade V., 1963). Progresul evident adus de explorarea arborelui arterial al aortei prin metodele cunoscute (arteriografia renală neselectivă şi selectivă), ca şi metoda recentă de angioplastie transluminală a stenozelor de arteră renală (Grüntzig A. F.), pot contribui (rar) la apariţia unei tromboze a arterei renale.

Tromboza arterei renale poate evolua alături de un anevrism al aortei abdominale (zonele 4 şi 5 după clasificarea anatomo-chirurgicală) sau însoţeşte o disecţie a aortei abdominale (tip I şi III după De Backey).

În afara trombozelor arteriale renale spontane (diagnostic dificil, prin excludere), sînt cunoscute cauzele inflamatorii ce afectează artera renală şi anume: luesul, trombangeita obliterantă, poliarterita nodoasă.

Embolia, cauză mai frecventă de obliterare acută arterială renală, poate surveni în cursul evoluţiei endocarditelor infecţioase (forma cea mai frecventă fiind aşa-numita nefrită în focare sau glomerulita embolică), fiind rezultatul a mici embolii multiple, parcelare, ducînd la focare de necroză limitată, la cîteva anse ale buchetului glomerular. În artera renală se pot întîlni, determinînd obliterarea sa acută, vegetaţii aseptice plecate de la nivelul valvelor cordului stîng, fragmente de trombi murali intracardiaci (în infarctul miocardic, stenoza mitrală, fibrilaţia auriculară), fragmente dintr-o placă de aterom ulcerat aortic, embolii tumorale sau grăsoase. Cauzele cardiace predomină evident, acestea fiind la originea a 75—95% din infarctele renale de natură embolică. Observăm, deci, că embolusul poate fi format, după caz, din cheaguri de sînge, fragmente de vegetații endocardice (septice sau aseptice), fragmente de pilieri, fragmente de tumoare și, uneori, chiar fragmente de plăci calcare ateromatoase.

Rezumăm în tabelul 9.1. principalele cauze ale obliterării arterei renale (după Humphreys M.H., 1981).

Morfopatologie. Aspectul macroscopic pe secțiune al unui infarct renal recent se prezintă, la 24—36 ore după producerea sa, sub forma unei zone gălbui de formă triunghiulară cu vîrful spre hil (infarct alb sau anemic). Acest aspect triunghiular este mai net în infarctele mici corticale și mai puțin aparent în infarctele medii și mari. În cazul obstrucției trunchiului principal al arterei renale, întregul organ devine alb-gălbui. La periferia infarctului renal se găsește o zonă congestivă, hemoragică. Infarctul renal vechi se prezintă ca o zonă cicatriceală retractată. Uneori pot exista infarcte multiple. Microscopic, la nivelul zonei de infarct, se constată leziuni de necroză aseptică de coagulare, traduse prin necroza epiteliului tubilor renali, cu obstrucția lumenului lor, și dispariția conturului glomerulilor. La periferia teritoriului necrozat, în zona congestivă, se găsește o vasodilatație marcată, cu extravazări sanguine multiple în țesutul interstițial și în lumenul canaliculilor uriniferi, precum și infiltrații granulocitare.

Patogenie. Desfășurarea secvențială a modificărilor ce apar în rinichi după obstrucția circulației arteriale este următoarea: în primele ore, hiperemie în teritoriul irigat de artera obstruată, pierderea hemoglobinei din hematiile aflate în zona centrală a infarctului; calcificări în tubii renali, la 2—3 zile de la accidentul acut. Circulația colaterală apare, mai întîi, în medulară și apoi în corticală, bine dezvoltată la 25 zile, dar cu prezență din primele ore (studii experimentale), realizînd anastomoze cu capsula sau cu zone neinfarctate din rinichi. Dintre modificările funcționale existente, cele mai importante par a fi: suprimarea bruscă (temporară uneori) a oricărei funcții excretorii și apariția hipersecreției de renină, cauzată de modificările ce se produc în arteriola aferentă glomerulului. Sediul hiperproducției de renină sînt glomerulii situați în zona ischemiată, ce înconjură infarctul.

Tablou clinic. Simptomele infarctului renal, în special prin obstruarea de ramuri arteriale mici, se pierd, adeseori, în tabloul clinic al bolii de bază, cauzale. Aceasta ar fi explicația faptului că multe infarcte renale — de obicei cele de dimensiuni mici — nu au istoric clinic și sînt descoperite la necropsie.

Tabloul clinic realizat de un infarct renal mare este brutal, acut și constă din apariția bruscă a unei dureri lombare (sau în hipocondru), violentă, unilaterală, însoțită de febră (de rezorbție, cu durată de 2—5 zile). Durerea, a cărei intensitate este în raport cu mărimea (volumul) infarctului, se însoțește de trei elemente caracteristice: a) manifestări reflexe importante, constînd din: vărsături, meteorism abdominal, constipație, transpirații reci, uneori colaps; b) sindrom urinar caracteristic: oligurie sau chiar anurie (diminuarea diurezei la un cardiac poate să reprezinte o modalitate de expresie a unui infarct renal !), cu proteinurie și hematurie (macro- sau microscopică); c) creșterea valorilor tensionale, consecutivă hipersecreției de renină, care poate dura pînă cînd țesutul ischemic este transformat cicatriceal. Dacă obstrucția este incompletă, anuria poate fi tranzitorie. La examenul fizic rinichiul poate apărea mărit, palpabil.

Examenele paraclinice, valoroase pentru diagnostic, sînt reprezentate de: a) modificări enzimatice, secundare necrozei țesutului renal și anume: creșterea în sînge a concentrației lacticodehidrogenazei (rămîne crescută aproximativ 2 săptămîni), a transaminazei glutamoxalacetice (se normalizează în cîteva zile) și fosfatazei alcaline (care crește tîrziu, menținîndu-se la valori ridicate 28 de zile); b) creșterea activității reninei plasmatice, atît în sîngele venos periferic, cît și în sîngele recoltat selectiv din cele două vene renale; c) modificări biologice de inflamație — complet nespecifice.

Examenul radiologic se sprijină pe următoarele metode:

— urografia i.v. poate arăta, mai ales în primele săptămîni, absența sau diminuarea excreției indicelui de opacitate;

— pielografia ascendentă, care demonstrează, întotdeauna, permeabilitatea căilor excretorii și un bazinet de aspect normal;

— angiografia (arteriografia) renală (neselectivă sau dacă este posibil, selectivă), indicată mai ales cînd rinichiul este mut urografic, evidențiază teritoriul vascular afectat, prin semnele directe și indirecte de obliterare arterială acută: a) semne directe: în embolie, imagine de oprire cupuliformă a indicelui de opacitate, marcînd locul obstacolului reprezentat de embol, iar în tromboză, aspect de îngustare progresivă, „în cioc de flaut“, a lumenului arterial (fig. 9.1.); b) semne indirecte comune pentru embolie și tromboză: circulație colaterală bogată, capsulară, lombară și ureterală, micșorarea rinichiului afectat;

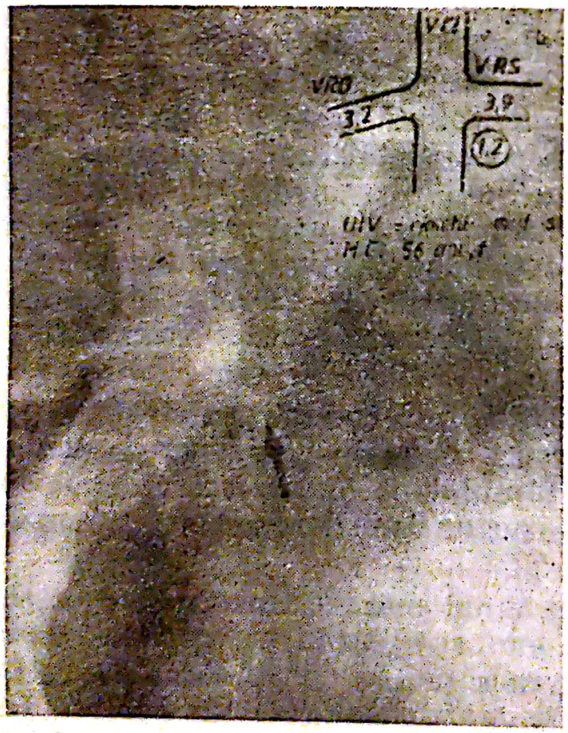


Fig. 9.1. Tromboză cu obstrucție completă a arterei renale stîngi, ateromatoasă, „în cioc de flaut“. În schiță: dozarea activității reninei plasmatice în sîngele venos renal și raportul stînga/dreapta (M. C., 56 de ani, TA 220/130 mmHg).

— valoare diagnostică au de asemenea nefrograma izotopică și scintigrama renală (imagine „rece“).

Diagnosticul pozitiv se bazează pe datele clinice și paraclinice și pe prezența unei afecțiuni cu posibilități tromboemboligene (infarct miocardic, stenoză mitrală, endocardită vegetantă etc.).

Diagnosticul diferențial al infarctului renal trebuie făcut cu afecțiuni renale sau abdominale cu debut brusc, în care predomină durerile vii abdominale sau lombare. Este necesară eliminarea unei colici nefretice, a unei pielonefrite acute, a necrozei papilare (ce poate apărea în diabetul zaharat, pielonefrită, uropatie obstructivă, fiind însoțită de apariția/agravarea unei insuficiențe renale, cu eliminarea de fragmente de papilă în urină). Apendicita acută, colecistita acută calculoasă pot intra, uneori în discuție.

Evoluția este variabilă, condiționată de mărimea ramului arterial obstruat sau de etiologie. În formele cu evoluție favorabilă, tensiunea arterială revine rapid la valorile inițiale, diureza se menține adecvată, durerea lombară și semnele de azotemie retrocedează. Febra și hematuria persistă cîteva zile.

În cazurile cu evoluție nefavorabilă, decesul se produce în anurie (sau oligo-anurie), prin insuficiență renală acută, insuficiență cardiacă sau accidente vasculare datorate bolii de fond.

Complicațiile survin destul de rar și ele constau din: infecții masive ale zonei necrozate, rupturi ale rinichiului sau efracțiuni în loja perirenală, în general grave.

Evoluția se face uneori spre atrofie renală, care poate rămîne total asimptomatică, sau poate determina instalarea unei hipertensiuni arteriale severe și evolutive.

Prognosticul este net influențat de mărimea infarctului renal. Dacă bolnavul supraviețuiește accidentului inițial, funcția renală rămîne modificată, iar posibilitatea instalării unei hipertensiuni arteriale severe și ireversibile grevează existența bolnavului, făcînd prognosticul rezervat.

Tratamentul poate fi divizat în două faze: precoce și tardivă:

a) în perioada imediat următoare ocluziei, principalul obiectiv trebuie să fie restaurarea fluxului sanguin, cu intenția de a păstra funcțional țesutul renal. Intervenția chirurgicală (dezobstrucția) are cele mai mari șanse de reușită atunci cînd este efectuată în prima săptămînă de la ocluzie (Duncan D. A., Dexter R. N., 1962; Brest A.M., 1964; Zinman L., 1977), deși sînt comunicate puține cazuri în care chirurgia vasculară a fost încununată de succes după 15 și chiar 43 de zile de la data obstrucției (Perkins R. P., 1967). Tratamentul chirurgical este indicat, în primul rînd, în obstrucția bilaterală a arterei renale, însoțită de insuficiență renală și oligurie, precum și la pacienții cu tromboza arterei renale pe un rinichi mic sau unic funcțional. Rezultatele tratamentului chirurgical sînt direct influențate de durata în timp a instalării trombozei; avansarea lentă a bolii ocluzive, care permite dezvoltarea unei circulații colaterale, cu ameliorarea leziunilor ischemice renale, duce în mod firesc la un rezultat postoperator mai bun; ocluzia acută, instalată rapid, duce la infarct ireversibil, în consecință cu rezultat chirurgical nesatisfăcător. Criteriile de selecție a bolnavilor pentru actul chirurgical (derivate din studii retrospective) par a fi: demonstrarea radiologică a unui rinichi de dimensiuni normale, nefrograma vizibilă, circulația colaterală sau ocluzie subtotală a arterei renale (Besarab A., 1976). Intervenția chirurgicală este de asemenea indicată în cazul trombozei traumatice a arterei renale, precum și atunci cînd explorările paraclinice indică un infarct renal unilateral drept, cauză a unei hipertensiuni care nu s-a ameliorat la 2—3 luni după debutul acut. În privința tratamentului medical, există studii clinice care demonstrează că tratamentul conservator al infarctului renal netraumatic poate avea rezultate satisfăcătoare. Infarctele segmentale produc modificări modeste ale funcției renale. Baza tratamentului medical o constituie terapia anticoagulantă (heparină, compuși dicumarinici), administrată după schema clasică. Se pare, totuși, că mortalitatea în rîndul pacienților cu infarct renal unilateral de cauză embolică, tratați chirurgical, ar fi mai mică comparativ cu aceea din cursul tratamentului conservator. Emboliile multiple în alte organe, survenite des la această categorie de pacienți, contribuie la creșterea mortalității și a dificultăților de tratament;

b) tratamentul tardiv se adresează, în principal, hipertensiunii arteriale, ce constituie sechela cea mai frecventă a infarctului renal. Schemele de tratament utilizate sînt cele folosite în hipertensiunea arterială secundară reno-vasculară (v. capitolul respectiv).

BOALA ATEROEMBOLICĂ A ARTERELOR RENALE

Diferența evidentă (etiologică, morfopatologică, a tabloului clinic și a metodelor de tratament) față de infarctul renal (rezultat din tromboembolismul arterelor renale mari), l-au făcut pe Humphreys M. H. (1981) să definească prin acest termen afectarea renală ce rezultă din ocluzia multiplă a arterelor mici, ducînd la o diminuare a funcției renale, dar cu „puține stigmate de infarct renal“.

Morfopatologie. Elementul caracteristic este reprezentat de embolizarea cristalelor de colesterol în arterele mici de 150—200 μu diametru, ceea ce antrenează involuția arterelor arcuate, interlobare și terminale. Ca rezultat al ocluziei acestor ramuri mici, parenchimul renal suferă o atrofie neregulată, în placarde; sînt mai rar vizibile modificări care să sugereze un infarct acut. Atrofia cuprinde toate elementele cortexului renal, iar microscopic rinichii sînt mici, cu suprafața granulară.

Patogenie. Multiplele episoade de embolizare cu cristale de colesterol a arterelor mici renale pot conduce la insuficiență renală. Reacția conjunctivă, dezvoltată în jurul cristalelor, sugerează o reacție de corp străin. Se poate stabili o relație cauzală directă între gradul de severitate al ateromatozei aortei și incidența bolii ateroembolice renale.

Embolizarea ateromatoasă se poate produce în trei circumstanțe: spontan (Kaplan K., 1962), consecutiv chirurgiei aortei (Thurlbeck W. M., 1957) sau după aortografie (Harrington J. T., 1968; Cândea V., 1982). A fost, de asemenea, sugerat rolul favorizant al medicației anticoagulante în producerea unor microembolii (Moldovean G. M., 1967). Mai rar, o placă de aterom la emergența din aortă a arterei renale poate obstrua orificiul acesteia, de obicei progresiv, în care caz rezultă o hipo- sau atrofie renală unilaterală.

Tablou clinic. Boala este mai frecventă după 60 de ani. Există semne clinice care sugerează o afectare vasculară multiplă: aortică, cerebrală, periferică. Hipertensiunea arterială poate precede instalarea bolii, avînd, în acest caz, o evoluție accelerată, sau poate apărea concomitent cu afecțiunea vasculară renală. Debitul urinar, la început normal, se reduce progresiv. Proteinuria și microhematuria sînt inconstante.

Diagnosticul este în mare măsură sugerat de circumstanțele etiologice; de exemplu: apariția unei insuficiențe renale la un pacient în vîrstă, după o aortografie, o arteriografie renală sau după o intervenție chirurgicală pe aortă, mai ales cînd există și embolii periferice.

Boala ateroembolică trebuie diferențiată de alte cauze de insuficiență renală, ca: insuficiența renală acută prin mioglobinurie, tromboza arterelor renale mari, endocardita bacteriană (ce poate produce o insuficiență renală progresivă), poliarterita nodoasă (hipertensiune arterială, afectarea mai multor organe, insuficiență renală). Nu trebuie de asemenea omis faptul că apariția unei insuficiențe renale acute după o investigație angiografică se poate datora și nefrotoxicității substanței de contrast.

Diagnosticul de certitudine este furnizat de demonstrarea prezenței cristalelor caracteristice de colesterol în arterele și arteriolele din biopsia de mușchi și piele.

Tratamentul rămîne încă subiect de controversă. Medicația anticoagulantă (heparină, acenocumarol) a fost incriminată în favorizarea microemboliilor. Rezultatele perfuziilor cu Dextran sau cu agenți vasodilatatori par încurajatoare.

Faptul că boala survine la o vîrstă înaintată, în condițiile în care există o suferință vasculară multiplă, face ca mortalitatea să fie mare, mai ales în primele luni după apariția bolii embolice.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ RENO-VASCULARĂ

Istoric, definiție. După aproximativ două decenii de la modelul experimental al lui Goldblatt H. și colab. (1934) și la scurt timp de la introducerea aortografiei translombare (Smith P. G. și colab., 1951), în scopul punerii în evidență a unei stenoze de arteră renală, a putut fi recunoscută la om o importantă formă de hipertensiune arterială (HTA), cauzată de leziuni vasculare de tip ocluziv ale arterelor renale. Această asociere între leziuni ale arterelor renale — în special trunchiul principal și ramurile sale segmentare — și HTA, a primit denumirea de HTA „reno-vasculară“ (în opoziție cu HTA „reno-parenchimatoasă“) și a fost definită de Maxwell și Prozan (1962) ca fiind „produsă de o boală ocluzivă a vascularizației arteriale renale, curabilă potențial fie prin chirurgie vasculară reconstructivă, fie prin nefrectomie“. Ea a constituit obiectul a foarte numeroase investigații, în vederea definirii atît a mecanismului patogenic, cît și a tabloului clinic, metodelor de diagnostic (pozitiv și funcțional) și de tratament (chirurgical versus medical), fiind socotită o formă „curabilă" de HTA secundară.

Importanța sa conceptuală nu poate fi neglijată, contribuind mult la avîntul actual al cunoștințelor asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron. În pofida marelui număr de studii, multe probleme au rămas încă obscure, HTA reno-vasculară relevînd și astăzi laturi controversate.

De la început se impune o distincție între doi termeni:

— „boala" reno-vasculară, care include leziunile stenotice ale arterelor renale, evidențiate arteriografic sau la operație, în lipsa HTA (întîlnită la unii bolnavi) și

— „HTA reno-vasculară", termen care implică o relație cauzală între leziunea vasculară ocluzivă a arterelor renale (cu ischemie renală consecutivă) și creșterea presiunii arteriale — în special diastolice — care răspunde favorabil la tratamentul chirurgical.

Larga folosire a arteriografiei renale (procedeul Seldinger) și progresul în dozarea activității reninei plasmatice, au dus la acumularea unei vaste experiențe clinice în domeniul HTA reno-vasculare, realitate de necontestat. Totodată, noi procedee de chirurgie plastică a arterelor renale, ca și introducerea — abia la început — a unor analogi sau inhibitori ai angiotensinei oferă perspective optimiste pentru soarta acestor bolnavi.

Epidemiologie. Statisticile cu privire la frecvența HTA reno-vasculare sînt dificil de interpretat și aceasta din mai multe considerente: majoritatea hipertensivilor nu sînt investigați corespunzător (lipsă UIV minutată și, în speță, arteriografia renală), tehnicitatea și competența diferită a serviciilor medicale, diferențe în selecția cazurilor (sex, vîrsta, nivelul tensiunii arteriale diastolice, severitatea HTA etc.), în timp ce în unitățile specializate bolnavii sînt deja „preselecționați"; criteriul însăși al HTA reno-vasculare nu este unitar (unii o consideră după reducerea diametrului arterei renale cu peste 50%, alții după normalizarea tensiunii arteriale consecutiv intervenției chirurgicale) ș.a. Este de asemenea lesne de înțeles că frecvența HTA reno-vasculare este apreciată numai prin cercetări de epidemiologie analitică (în spitale), neexistînd un test *screening* fiabil, aplicabil în cercetări de epidemiologie populațională (totuși, unele extrapolări au fost făcute). Nu trebuie uitat nici faptul — deja subliniat în introducere — referitor la noțiunea de „boală" reno-vasculară. În acest sens, confruntînd constatările anatomopatologice cu cele angiografice post-mortem, Holley K. E. și colab. (1964), au arătat că o stenoză moderată sau severă a arterei renale s-a întîlnit pînă la 49% din cazuri, fără ca unii bolnavi să fi manifestat HTA în cursul vieții. Se vor înțelege, deci, unele divergențe ce rezultă din datele statistice care urmează.

Inițial, apreciată după arteriografia renală, incidența HTA reno-vasculare era mare: 28% (Poutasse și Dustan 1957); 37% (Perloff și colab., 1962; în forma malignă, procentul urca la 47%, dar 7% din normotensivi prezentau o reducere a diametrului arterei renale de peste 50%); 37% (Barbauk și colab., 1961). Un studiu cooperativ multicentric (Bookstein și colab., 1972) relevă 880 cazuri de stenoză a arterei renale din totalul de 2 442 hipertensivi studiați (36%), în contrast cu statistica Spitalului Universitar Vanderbilt, cu doar 16% leziuni stenotice „semnificative". Alte statistici dezvăluie o incidență mult mai redusă: Correa și colab., 1962, constată leziuni reno-vasculare „importante“ doar în aproximativ 6% din cazuri. Aceleași cifre joase rezultă și din alte statistici: Kennedy și colab., 1965 (studiu pe 750 hipertensivi) pun în evidență o stenoză a arterei renale în 5,7% din care numai 3,6% cazuri exista o ischemie a rinichiului atins; Tucler și Labarthe, 1977, urmărind 26 000 bolnavi cu HTA internați între 1973—1975 la Mayo Clinic, găsesc doar 100 bolnavi anual, care recunosc drept cauză a HTA o stenoză semnificativă a arterei renale și numai în 50% din cazuri (0,2%) s-a obținut vindecarea HTA prin actul chirurgical.

În sfîrșit, în lumina experienței acumulate, datele actuale apreciază că circa 5% din totalul hipertensivilor suferă de HTA reno-vasculară (Genest și colab., 1977; Valtin, 1979; Rozenthal și colab., 1980). Dollery (1982) constată că un procent de 3—5% din cazurile de HTA severă (internate în spital) și sub 1% din HTA ușoară, întîlnită în populație, au o HTA reno-vasculară. Williams și colab. (1980), pe baza datelor culese din literatura medicală de specialitate, prezintă datele din tabelul 9.2.

Tabelul 9.2

Frecvența HTA în populația generală și clinici de specialitate
(după Williams și colab., 1980)

Diagnostic	Populația generală (%)	Clinici de specialitate (%)
Hipertensiunea renală:		
— parenchimatoasă	2—3	4— 5
— reno-vasculară	1—2	4—16

Studii experimentale. Constricția arterei renale constituie replica experimentală a HTA reno-vasculare. Tentative de producere, la animalul de experiență, a unei HTA prin obstrucția, parțială sau totală, a circulației arteriale renale, s-au făcut încă din secolul al XIX-lea, dar modelul clasic a rămas cel propus de Goldblatt și colab., 1934 (tabelul 9.3).

Tabelul 9.3

Încercări experimentale de producere a HTA experimentale

Connheim	sec. XIX	Încercări nereușite de a produce HTA prin constricția arterelor renale
Katzenstein	1905	Idem
Janeway	1906	Obține HTA la cîine, timp de 105 zile, prin constricția arterei renale
Cash	1924	Producerea de infarcte renale la cîine determină — uneori — HTA.
Hartwick	1930	Constricția unei artere renale sau ligatura unui ram arterial principal, duceau la creșterea tensiunii arteriale
Goldblatt și colab.	1934	HTA experimentală la cîine prin constricția parțială a uneia sau ambelor artere renale.

Lucrarea de pionerat a lui Goldblatt H., Lynch J., Hazal R. F. și Summerwill W. W. (1934) a introdus un procedeu nou de ischemie, prin clamparea arterelor renale, cu ajutorul unei cleme de argint neiritabile, cu deschidere reglabilă, ceea ce permite o constricție gradată a arterei renale de la unul sau de la ambii rinichi. Se foloseau 2 tipuri principale:

1. Constricția parțială a arterei unui singur rinichi, în timp ce rinichiul controlateral era lăsat intact (*two-kidney type*). Efectul începea după 2—3 zile iar HTA susținută apărea în cîteva săptămîni. Rezultatul acesta se obținea la cîine, pisică, șobolan și iepure, iar durata HTA și viteza de creștere depindeau de specie, starea rinichiului controlateral și gradul de constricție: cînd constricția este moderată, se producea HTA fără atingere renală, în timp ce în cazul unei constricții severe, HTA era mai gravă, însoțită de necroză arteriolară generalizată și suferință renală (asemănător HTA maligne la om). Șobolanul, în cadrul acestui model experimental, spre deosebire de iepure și cîine, prezenta o HTA prelungită și severă. După stabilizarea HTA sau dacă tensiunea arterială scădea, procedîndu-se la o nouă constricție, tensiunea arterială creștea din nou.

2. Un rinichi era mai întîi înlăturat (nefrectomie unilaterală) iar artera renală a rinchiului rămas (controlateral) era pensată parțial (*one-kidney type*). Prin acest procedeu se obținea o HTA mai de durată decît prin simpla constricție unilaterală. Înlăturarea constricției arterei renale (într-o anumită perioadă) sau nefrectonia de partea pensată făcea ca HTA să dispară, tensiunea arterială revenind la normal în interval de ore-zile (de aici denumirea de HTA „curabilă chirurgical“ dată HTA reno-vasculare).

În locul clamei tip Goldblatt, se poate folosi pentru constricția arterei renale: clemă cu deschidere fixă de mărimea dorită (Pickering și Prinzmetal, 1938), sau strîngerea unei ligaturi în jurul arterei renale (Drury, 1938).

Sînt de subliniat (cit. Pickering, 1938): a) prin procedeul *one-kidney type*, HTA poate dura mai mulți ani; b) compresiunea ambelor artere renale produce o creștere mai importantă și mai de lungă durată a tensiunii arteriale; c) atunci cînd tensiunea arterială tinde să scadă, este necesară suprimarea arterelor colaterale dezvoltate în rinichi, pornind din țesutul pericapsular; d) fapt important: creșterea tensiunii arteriale în tipul *one-kidney* este gradată, în perioade de 1—2 luni, pînă se atinge un platou; la iepure, observația era asemănătoare (fig. 9.2).

Alte procedee experimentale de producere a unei HTA prin ischemie renală: ocluzia completă a arterei renale (infarct renal), comprimarea rinichiului printr-un fir de nylon în 8 sau inele de sticlă, constricția aortei abdominale deasupra și — mai ales — dedesubtul emergenței arterelor renale, înfășurarea rinichiului în celofan, mătase, latex etc.

La animalele de experiență, leziunile anatomopatologice constatate variază (in-
tervine severitatea constricției): atrofie a rinichiului clampat, celălalt fiind normal
(la cîine, iepure); atrofie tubulară în rinichiul clampat, în timp ce în rinichiul
neclampat se găsește necroză arteriolară; sporirea circulației colaterale pericapsu-
lare; în tot organismul, grade variate de leziuni vasculare, mergînd pînă la necroză
fibrinoidă; cînd constricția era completă, infarct renal; creșterea granulațiilor celu-
lelor aparatului juxtaglomerular (Goormaghtigh, 1944). Wilson și Byron (1939) arată
că în timp ce în rinichiul „expus“ efectelor HTA găsesc leziuni ale arterelor inter-

lobulare și ale arteriolelor (proliferare celulară intimală și necroză fibrinoidă a mediei și intimei), în rinichiul „protejat“, față de HTA prin constricția arterei renale, nu se găsesc leziuni vasculare (diferențe similare între cei doi rinichi s-au găsit și la om — Freeman și Hartley, 1938). De aici și aforismul: „rinichiul este cauza, dar nu și victima“.

Fiziopatologie. Principala cauză a HTA experimentale prin ischemie renală (procedeu Goldblatt sau asemănătoare) s-a dovedit a fi stimularea sistemului renină-angiotensină, afirmație întărită de formarea în exces a reninei în rinichiul pensat, prezența crescută a reninei în efluentul venos, dovada puternicei acțiuni vasoconstrictoare a angiotensinei II și marea analogie a modelului *two-kidney* cu tabloul clinic al HTA reno-vasculare la om (sindromul Goldblatt uman). Unele diferențe, care rezultă din datele din literatură, se datoresc variatelor procedee experimentale și animalului folosit (șobolanul pare a fi animalul de elecție în acest scop).

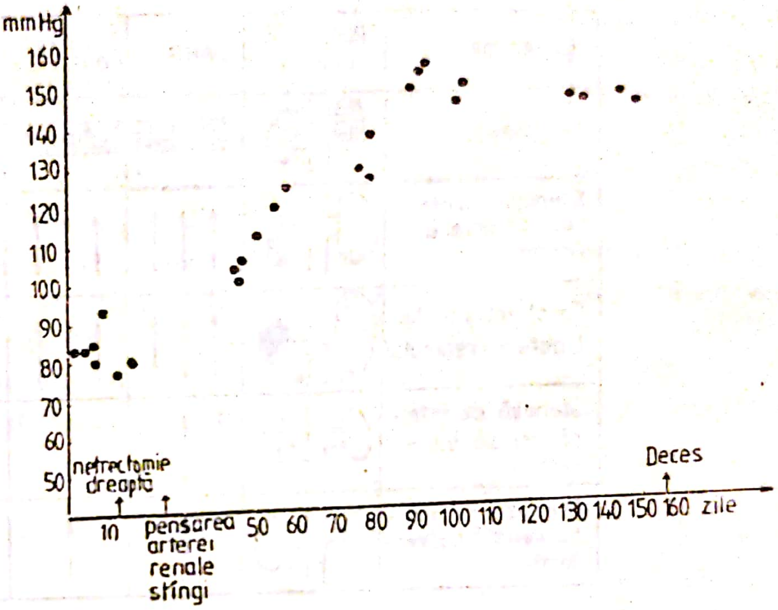
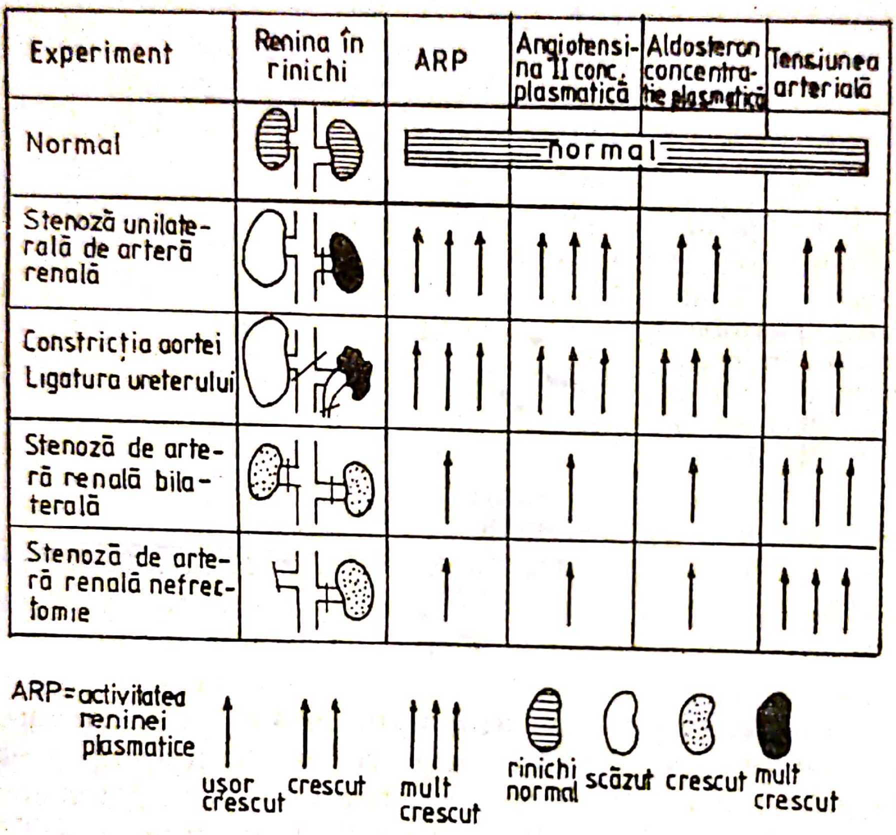


Fig. 9.2. Dezvoltarea progresivă a HTA la iepure după nefrectomie dreaptă și pensarea arterei renale stîngi. Necroze arteriolare acute, numeroase, în organele animalului, dar nu în rinichi (după Pickering G. și Prinzmetal M., 1938).

Rolul sistemului renină-angiotensină apare cel mai clar în constricția unilaterală a arterei renale, trunchiul principal, rinichiul controlateral rămînînd intact *(two kidney)*, căci aici se găsește, în toate stadiile — inițial și tardiv — o creștere a activității reninei în rinichiul poststenotic (cu micșorarea sa în rinichiul controlateral); HTA apare după 3—4 zile, în cîteva săptămîni atingînd valori net patologice. Nu ar exista o corelație directă între nivelul HTA cu cel al activității reninei plasmatice, ci cu concentrația plasmatică a aldosteronului. Stimularea secreției de aldosteron are loc drept urmare a acțiunii directe a angiotensinei II, dar și a natriurezei și diurezei produse de angiotensina II (sub influența presiunii arteriale crescute) în rinichiul controlateral intact (fig. 9.3.). Sindromul pierderii de apă și sare activează în continuare secreția de renină (deci producerea de angiotensină), întreținînd astfel HTA (cercul vicios); intervin în pierderea de apă și sare și leziunile vasculare severe (tip nefroscleroză malignă) din rinichiul opus intact. Modificări umorale asemănătoare se întîlnesc (tot la șobolan) prin constricția aortei între originea arterei renale drepte și emergența arterei renale stîngi (situată mai jos):

crește activitatea reninei plasmatice, concentrația plasmatică de angiotensină II și aldosteron. Conținutul în renină al rinichiului pensat crește mult, cel al rinichiului controlateral scade. Rinichiul stîng ischemiat se aseamănă, din punct de vedere morfologic, cu un organ endocrin *(endocrine kidney)*, cînd s-a asociat o ligatură a ureterului (funcția excretorie fiind pierdută, nu apare stază urinară). În acest procedeu experimental HTA îmbracă aspect malign (fig. 9.3).



Experiment	Renina în rinichi	ARP	Angiotensina II conc. plasmatică	Aldosteron concentrație plasmatică	Tensiunea arterială
Normal	▤ ▤	normal			
Stenoză unilaterală de arteră renală	○ ●	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑
Constricția aortei Ligatura ureterului	○ ●	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑
Stenoză de arteră renală bilaterală	⁘ ⁘	↑	↑	↑	↑↑↑
Stenoză de arteră renală nefrectomie	⁘	↑	↑	↑	↑↑↑

ARP = activitatea reninei plasmatice

↑ ușor crescut; ↑↑ crescut; ↑↑↑ mult crescut; ▤ rinichi normal; ○ scăzut; ⁘ crescut; ● mult crescut

Fig. 9.3. Conținutul în renină al rinichilor, ARP, concentrația plasmatică a angiotensinei II, concentrația plasmatică a aldosteronului și valorile tensiunii arteriale în diverse modele experimentale la șobolani (după M. Ziegler și G. J. Mast, 1981).

În stenoza renală unilaterală și nefrectomie controlaterală conținutul în renină al rinichiului ischemiat și concentrația plasmatică a reninei, angiotensinei și aldosteronului sînt ușor crescute. Lipsa pierderii de apă și sare (Na) prin rinichiul controlateral explică valorile normale sau ușor crescute ale activității reninei plasmatice. În cazul creșterii ușoare a reninei plasmatice, crește și angiotensina II, Na se reține puțin, de unde, creșterea debitului cardiac și, consecutiv unei acumulări mărite de Na în peretele arteriolar, răspunsul presor la catecolamine și angiotensină II ar fi mai puternic. O situație similară se întîlnește și în HTA prin constricție bilaterală a arterelor renale.

După cum a reieșit din cele prezentate, în unele procedee experimentale (stenoză unilaterală a arterei renale cu rinichiul controlateral intact sau constricția aortei între emergența celor două artere renale, combinată cu ligatura ureterului stîng) se produce un aldosteronism secundar, important în declanșarea HTA reno-vasculare. Dovada o aduc două fapte experimentale: a) lipsa HTA la suprarenalectomizaţi, la care s-a practicat o stenoză unilaterală a arterei renale (conţinutul în renină în rinichiul ischemiat este totuşi crescut); b) normalizarea tensiunii arteriale la şobolani cu HTA prin constricţie unilaterală a arterei renale, dacă se efectuează o suprarenalectomie. Scăderea tensiunii arteriale poate fi înlăturată numai dacă la administrarea de aldosteron se adaugă sare. Aceste fapte demonstrează intervenţia secreţiei mărite de aldosteron în producerea şi menţinerea HTA reno-vasculare. După cum au demonstrat Kaufman şi colab. (1967), stimularea activităţii sistemului renină-angiotensină produce o secreţie mărită a aldosteronului, care, împreună cu scăderea *clearance*-ului metabolic al aldosteronului, explică concentraţia plasmatică mărită a aldosteronului, întîlnită la aproape toţi bolnavii (fig. 9.4); concentraţia plasmatică mărită a aldosteronului duce la nivele joase de K^+ în ser (între 3—3,8 mEq/l).

Importanţa angiotensinei II a fost dovedită şi prin apariţia de anticorpi faţă de angiotensină, în titru ridicat, la şobolani cu o stenoză de arteră renală, însoţită sau nu de nefrectomie unilaterală. Între nivelul titrului anticorpilor şi scăderea tensiunii arteriale există o corelaţie semnificativă (fără creşterea anticorpilor, HTA se menţinea). Dacă şobolanii erau imunizaţi faţă de angiotensina II, ei se dovedeau refractari la injecţia de angiotensină II.

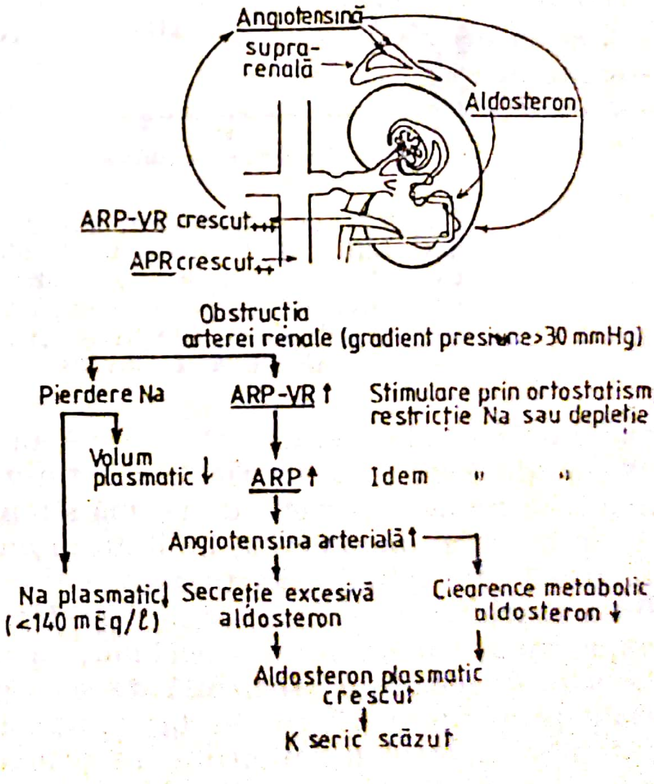
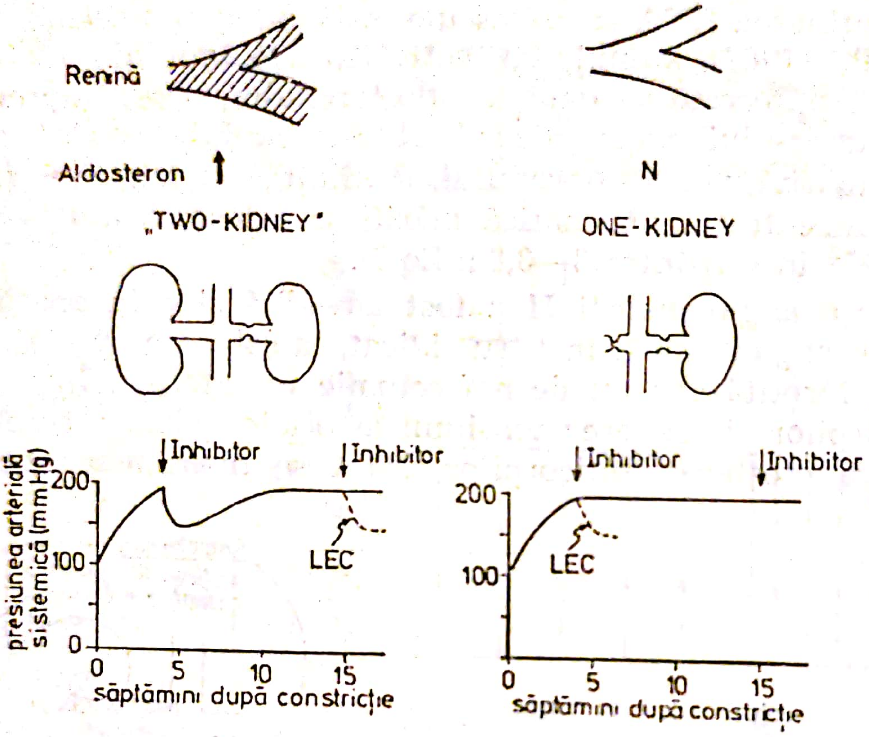

Angiotensină
supra-
renală
Aldosteron
ARP-VR crescut
APR crescut
Obstrucţia
arterei renale (gradient presiune>30 mmHg)
Pierdere Na
ARP-VR ↑
Stimulare prin ortostatism,
restricţie Na sau depleţie
Volum
plasmatic ↓
ARP ↑
Idem " "
Angiotensina arterială ↑
Na plasmatic ↓
(<140 mEq/l)
Secreţie excesivă
aldosteron
Clearence metabolic
aldosteron ↓
Aldosteron plasmatic
crescut
K seric scăzut

Fig. 9.4. Fiziopatologia hipertensiunii arteriale reno-vasculare: modul în care se ajunge la niveluri ridicate de aldosteron plasmatic (după J. Genest şi colab., 1977).

Altă dovadă a rolului sistemului renină-angiotensină în HTA renovasculară o aduc încercările experimentale cu privire la efectul inhibiţiei reninei şi angiotensinei II asupra HTA. Dacă rezultatele au fost litigioase cu antirenină şi antiangiotensină, în schimb, administrarea de antagonişti specifici, sub formă de analogi ai angiotensinei II sau inhibitori ai enzimei de conversie, apare convingătoare. După cum reiese din fig. 9.5., în procedeul *two-kidney* reducerea HTA printr-un inhibitor al angiotensinei II se obţine numai în faza iniţială, deci stimularea sistemului renină-angiotensină (baroreceptori şi posibil chemoreceptori din *macula densa)* este principala cauză în HTA experimentală iniţială. În faza



Renină
Aldosteron ↑
N
„TWO-KIDNEY"
ONE-KIDNEY
Inhibitor
Inhibitor
Inhibitor
Inhibitor
presiunea arterială sistemică (mm Hg)
200
100
0
200
100
LEC
LEC
0
5
10
15
săptămîni după constricţie
0
5
10
15
săptămîni după constricţie

Fig. 9.5. HTA Goldblatt, modelul *two-kidney* şi *one-kidney*. Linii pline — rezultatele obţinute obişnuit; linii întrerupte — rezultate după restricţia de sare şi reducerea LEC. Experienţe pe şobolani, dar rezultate analoge şi la om, cu inhibitori diferiţi ai sistemului renină-angiotensină (după H. Gavras şi colab., 1973, 1975).

mai tardivă, „de menţinere", a HTA un inhibitor al angiotensinei II nu mai scade tensiunea arterială, atît timp cît lichidul extracelular nu este mai întîi redus şi secreţia de renină stimulată prin restricţia sării (fig. 9.5).

În modelul *one-kidney*, inhibitorul angiotensinei II nu scade tensiunea arterială nici iniţial, nici în faza de menţinere. Explicaţia este dată de lipsa natriurezei „prin presiune" (nefrectomie), ceea ce duce, imediat, la expansiunea lichidului extracelular, ca în faza tardivă a modelului *two-kidney*. O restricţie prealabilă de sare permite reducerea tensiunii arteriale printr-un inhibitor în faza iniţială, după cum s-a evidenţiat efectul hipotensiv al inhibitorului în prima săptămînă (Gavres, 1973, 1975) chiar fără restricţia sării (fig. 9.5).

Unele observaţii puneau sub semnul întrebării dacă mecanismul renină-angiotensină este unicul răspunzător de producerea HTA reno-vasculare: lipsa hiperreninemiei în unele cazuri de HTA prin pensare, după nefrectomie controlaterală (Gross, 1973); declanşarea HTA la valori normale ale reninei în venele renale, după clamparea unei artere renale (Peart, 1971); normalizarea tensiunii arteriale după reconstrucţie vasculară a unei stenoze de arteră renală, cu renină normală (Fournier şi colab., 1971; Schmidt şi colab., 1975); lipsa unei stricte corelaţii între nivelul tensiunii arteriale şi activitatea reninei plasmatice (Dieterich şi colab., 1973; Schmidt şi colab., 1975) (cit. Keck şi colab., 1980).

Mai de curînd s-a reliefat interrelaţiile sistemului renină-angiotensină-aldosteron cu prostaglandinele (PG) şi kininele plasmatice, într-o oarecare măsură ele antagonizînd acţiunile sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAA). Acţiunea natriuretică şi diuretică a kalikreinei-kininelor s-ar exercita prin PG iar acestea se deosebesc prin acţiune: PGE$_2$ este vasodilatatoare şi scade vasoconstricţia prin noradrenalină şi angiotensină II, inhibă efectul ADH la nivelul tubului distal; PGE$_2$ întăreşte acţiunea substanţelor vasopresoare (noradrenalină şi angiotensină II), dînd indirect vasoconstricţie arteriolară.

În figura 9.6. este schematizată înlănţuirea tulburărilor generatoare de HTA în stenoza de arteră renală: 1) acţiune directă a angiotensinei II asupra arteriolelor, cu creşterea rezistenţei periferice, totale; 2) stimularea secreţiei de aldosteron, cu retenţie de sodiu şi apă şi creşterea volumului sanguin efectiv; 3) răspuns presor exagerat al arteriolelor la noradrenalină şi angiotensină II (prin creşterea concentraţiei Na$^+$ în miocitele arteriolare) (Negoiţă, 1975).

În HTA reno-vasculară, la om, numeroşi cercetători au constatat creşterea activităţii reninei plasmatice în sîngele venos periferic (în circa 2/3 din cazuri) fiind vorba deci de o HTA formă hiperreninemică sau „angiotensindependentă". Mai important, în sîngele venos al rinichiului ischemiat, cantitatea de renină este mai mare ca în sîngele venos renal controlateral (de aici importanţa raportului între vena renală de partea bolnavă faţă de partea sănătoasă). Dat fiind că într-un procent de 25—30% din cazurile de HTA reno-vasculară renina plasmatică nu este crescută, s-a vorbit de două forme: forma renin-activă şi forma renin-inactivă (Kock şi colab., 1980). Forma renin-inactivă ar fi urmarea reducerii ma-

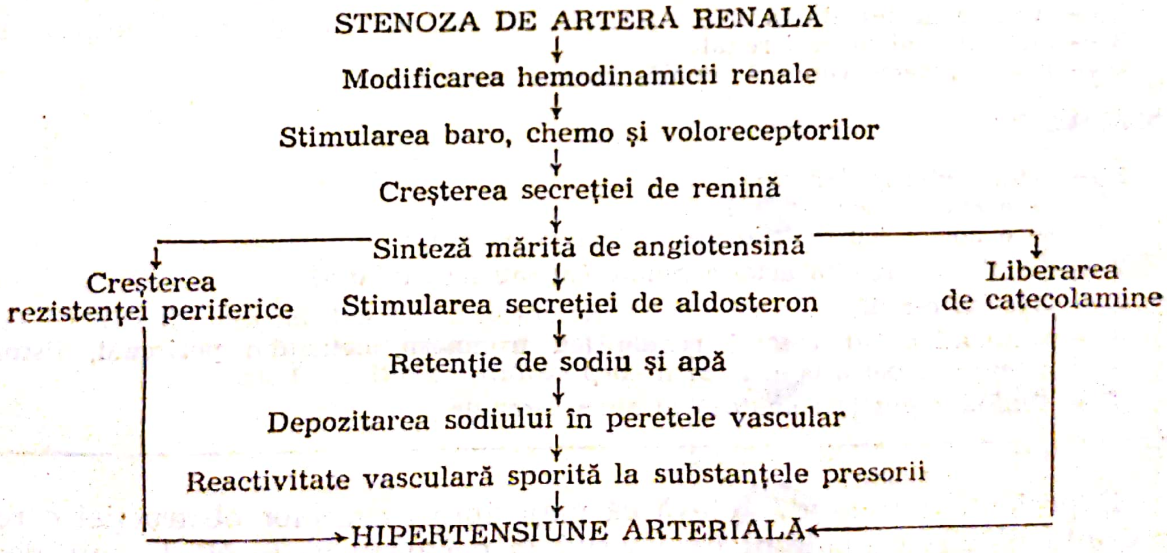

STENOZA DE ARTERĂ RENALĂ
Modificarea hemodinamicii renale
Stimularea baro, chemo şi voloreceptorilor
Creşterea secreţiei de renină
Sinteză mărită de angiotensină
Creşterea rezistenţei periferice
Stimularea secreţiei de aldosteron
Liberarea de catecolamine
Retenţie de sodiu şi apă
Depozitarea sodiului în peretele vascular
Reactivitate vasculară sporită la substanţele presorii
HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

Fig. 9.6. Calea etio-patogenică a HTA reno-vasculare (după C. I. Negoiţă, 1975).

sei parenchimatoase renale sau intervenției toninei (descrisă de Genes)? Deilmann, 1972; Gross, 1972).

Rezumînd, în stadiul actual al cunoștințelor, se poate conchide că rolul sistemului renină-angiotensină în patogenia HTA reno-vasculare umane (ca și în modelul experimental Goldblatt *two-kidney* sau în modelul *one-kidney*, faza inițială), este primordial. Dar, conform părerii majorității cercetătorilor, acest rol „nu este nici unitar, nici unic". (Rozenthal, 1981). Așa cum s-a putut observa, pe lîngă „excesul de renină-angiotensină", mai intervin aldosteronul, bilanțul sodic și al apei, prostaglandinele și sistemul kalicreină-kinine. Afirmația că „mecanismul patogenic al HTA reno-vasculare este departe de a fi definitiv elucidat" își păstrează valabilitatea și astăzi.

Etiologie. Înlocuirea aortografiei lombare cu tehnica Seldinger (mai facilă și puțin riscantă), folosirea crescîndă a arteriografiei renale în explorarea bolnavilor cu HTA medie sau severă a dus la descoperirea, din ce în ce mai frecvent a variate forme de leziuni anatomice ale arterelor renale drept cauză a HTA reno-vasculare la om. După criteriul etiologic, leziunile pot fi congenitale sau cîștigate, conform clasificării lui Brest și Bower, 1966 (tabelul 9,4).

Tabelul 9.4

Clasificarea leziunilor arterelor renale — criteriu etiologic

a) Congenitale:

1 — hiperplazie fibro-musculară
2 — stenoza aortei abdominale
3 — anevrism al arterei renale
4 — fistulă arterio-venoasă renală

b) Cîștigate:

1 — arterio(atero)scleroză:
  — a arterei renale
  — a aortei (cu ocluzie trombotică ascendentă)
2 — tromboza/embolia arterei renale (cu sau fără infarct)
3 — arterită renală
4 — traumatism al arterei renale (cu tromboză, hematom perirenal, fistulă arterio-venoasă, ocluzie prin corp străin)
5 — tumoare sau fibromatoză al arterei renale

Experiența acumulată relevă că majoritatea cauzelor obstrucției o reprezintă plăcile de aterom (în special la persoane peste 50 de ani), deci leziunile aterosclerotice, în timp ce stenozele neaterosclerotice („displazii") se întîlnesc mai rar (persoane sub 35—40 de ani). Tabelul 9.5. rezumă unele caractere diferențiale între leziunile ateroscleroase și neateroscleroase ale arterelor renale în HTA reno-vasculară.

Din studiul cooperativ al HTA reno-vasculare (15 centre) rezultă o incidență a leziunilor arterelor renale de 36%; leziunile ateroscleroase au fost întîlnite în 62% din cazuri iar displaziile în 35% din cazuri, raportul femei/bărbați în cazul displaziilor fiind 4 : 1 (cit. Genest, 1977). Într-o

Tabelul 9.5

Criterii diferențiale între leziunile aterosceroase și neaterosceroase

Sediu	Atingerea arterelor segmentare	Stenoză uni/multiplă	Dilatație post-stenotică	Tromboză	Vîrstă/sex
Leziuni aterosceroase 1/3 proximală	nu	unică (mai des)	Frecvent	Frecvent	50 de ani bărbați
Leziuni neaterosceroase 1/3 medie distală	da	multiplă'	rar	rar	35 de ani femei

statistică anterioară (Hunt și colab., 1969) se acorda un procent de circa 75% pentru stenoza aterosclerotică și 15—20% pentru hiperplazia fibromusculară.

Pe baza unei vaste experiențe, două echipe de cercetători de la Mayo Clinic și Cleveland Clinic au propus o clasificare unitară, astăzi larg acceptată, bazată pe porțiunea din peretele arterial-intimă, medie, adventice — predominant afectată (Harrison și McCormack, 1971) (fig. 9.7.).

A. Stenozele aterosclerotice (63% cazuri), situate de obicei la artera renală stîngă (74%), în treimea proximală, se localizează la locurile de solicitare mecanică sau turbulență a fluxului sanguin (la bifurcațiile arteriale) și se însoțesc de leziuni de ateroscleroză difuză în organism (aortă, arterele cerebrale, coronare, iliace etc.). Este vorba de o placă fibroasă, ce conține lipide (colorație cu Sudan negru), situată pe intimă. Leziunile pot fi excentrice sau concentrice, se pot ulcera, dînd emboli grăsoase sau favoriza tromboze *in situ*. Alte complicații pot fi: disecție intramurală, hemoragie subintimală, formare de anevrism, calcificări (Harrison și McCormack, 1971; Dustan, 1975; Perloff și Schambelan, 1981). Se consideră că stenoza ateromatoasă renală este cauza HTA cînd reducerea diametrului este egală sau depășește 50%; în caz de stenoză importantă

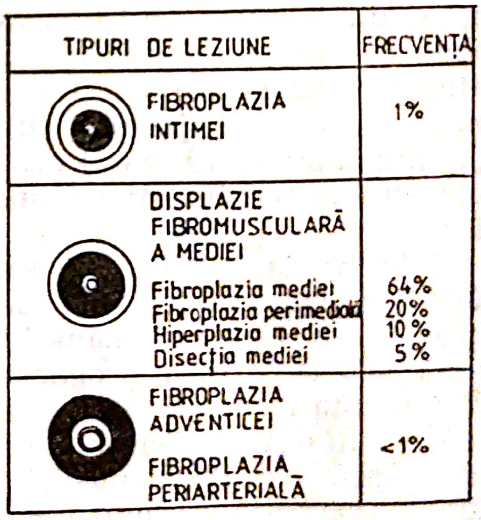

TIPURI DE LEZIUNE
FRECVENTA
FIBROPLAZIA INTIMEI
1%
DISPLAZIE FIBROMUSCULARĂ A MEDIEI
Fibroplazia mediei
64%
Fibroplazia perimedială
20%
Hiperplazia mediei
10 %
Disecția mediei
5 %
FIBROPLAZIA ADVENTICEI
FIBROPLAZIA PERIARTERIALĂ
<1%

Fig. 9.7. Clasificarea morfologică a leziunilor arterei renale (după E. G. Harrison și McCormack I. J., 1971).

există dilatație poststenotică (Dustan, 1973, 1975). Cînd HTA este de lungă durată, plăcile de aterom pe arterele renale pot fi urmarea, mai curînd decît cauza HTA (se știe că HTA este un important factor în geneza aterosclerozei). Leziunile aterosclerotice predomină la bărbat (raport bărbați/femei=6/4).

B. Displaziile arterei renale (stenozele neateromatoase) ocupă locul doi, ca frecvență, în cadrul leziunilor anatomice din HTA reno-vasculară. Leziuni similare (în special fibro-musculare) se pot găsi și extrarenal, în vasele cerebrale, carotide, iliace, mezenterice. Se întîlnesc mai des la femei (din 284 stenoze fibro-musculare ale arterelor renale, 82% erau femei și 18% bărbați — Maxwell și colab., 1972), cu localizare predilectă în dreapta. Se împart în 3 grupe, după tipul leziunii (aspect microscopic): fibroplazia intimei, displazia fibromusculară a mediei și fibroplazia adventicei.

a) Fibroplazia intimei este foarte rară (1%) și întîlnită la copii. Caracteristică este proliferarea țesutului fibros lax, ce conține mucină, fiind o îngroșare inelară sau excentrică, ce proemină în lumenul arterial (depășește lamina elastică internă). Media și adventicea sînt normale.

b) Displazia fibro-musculară a mediei este de departe cea mai importantă și produce stenoze focale, multifocale sau tubulare, cu sau fără anevrism. Se subdivide la rîndul ei în: fibroplazia mediei, fibroplazia perimedială, hiperplazia mediei și disecția mediei.

Fibroplazia mediei reprezintă 60—70% din totalul cazurilor cu displazie fibro-musculară. Este vorba în marea majoritate de femei, între 20—50 de ani, cu leziuni adesea bilaterale, care nu dau ocluzie completă arterială. Localizarea este în cele 2/3 distale ale trunchiului principal, cu posibilități de extindere și în ramurile arteriale principale. Leziunea constă într-o succesiune de îngroșări fibro-musculare inelare („creste“), care strangulează lumenul, ce alternează cu zone de subțiere a peretelui vascular, dînd aspect de „excavații“ (microanevrisme), cu pierderea completă a mediei, fundul fiind constituit din membrana elastică externă, situată pe adventice. Crestele predominante — ce dau stenoze — sînt formate din țesut conjunctiv, cu celule musculare netede atrofice (hiperplazie musculară și fibroasă) orientate regulat (aspect de „șirag de perle“ la angiograma renală). Anevrismele se rup rar, dar pot produce tromboze și disecții.

Fibroplazia perimedială sau subadventiceală, 20% și fibroplazia mediei sînt cele mai frecvente leziuni neaterosclerotice ale arterelor renale (circa 85%). Unele asemănări radiologice există, dar diferențierea lor prezintă interes pentru prognostic. Severitatea fibroplaziei perimediale o dă tendința rapidă de progresiune, care duce la tromboze ale arterelor renale și infarct segmentar. Leziunea constă într-o proliferare a colagenului dens, la periferia mediei (1/2 sau 2/3 externe), pe întreaga circumferință. Datorită grosimii variate a acestei zone de colagen, leziunea poate imita aspectul în „șirag de perle“ (nu sînt adevărate microanevrisme). Intima este normală sau cu focare de fibroză. Elastica externă este îngroșată în timp ce elastica internă este intactă (rar o membrană elastică accesorie). Adventicea nu prezintă modificări, uneori ușoară fibroză.

Hiperplazia mediei apare la adolescenți sau adulți tineri, într-un procent mediu de 10% și are tendința de a se agrava în timp. Microscopic se constată o simplă hiperplazie musculară (mai puțin a țesutului fibros), cu păstrarea arhitecturii mediei și lipsa anevrismelor. Diametrul arterei este diminuat în toată lungimea sa. Intima, adventicea și elastica sînt neatinse.

Disecția mediei (5%) are loc în interiorul elasticei externe. Este vorba de un anevrism disecant localizat în 1/3 externă a mediei, asociat cu fibroplazia intimei sau cu un grad de hiperplazie fibroasă.

c) Fibroplazia periarterială (adventiceală), mai rar întîlnită (1%), este constituită dintr-un înveliș dens de fibre de colagen, care produce stenoze focale sau tubulare, cu extindere uneori în țesutul grăsos perirenal. Țesutul adventiceal este infiltrat cu limfocite și plasmocite.

Alte leziuni arteriale. În afara celor două cauze vasculare principale (ateroscleroza și displazia fibro-musculară), mai rar o HTA reno-vasculară poate apărea în prezența altor leziuni ale aortei și arterelor renale (Perloff și Schambelan, 1981);

— coarctația de aortă abdominală, cu sau fără tromboza arterelor renale; hipoplazia aortei;

— boala Takayashu și neurofibromatoza Recklinghausen (aici leziunile stenotice, urmare a proliferării celulelor în fus, așezate în palisadă, produc îngroșări nodulare și excentrice ce proemină în lumenul arterei renale și pot atinge trunchiul arterei renale sau ramurile sale intrarenale);

— angeite necrozante: angeita cu celule gigante sau poliarterita nodoasă, sclerodermia și lupusul eritematos sistemic (aici leziunile sînt bilaterale), la drogați, care fac vasculită necrozantă (după injecții repetate intravenoase);

— disecția de aortă toraco-abdominală tip III (ateroscleroza, displazia fibro-musculară drept cauză), cu extindere la una sau ambele artere renale, poate oblitera — parțial sau total — lumenul arterei renale;

— embolii ale arterei renale sau ramurilor segmentare (în endocardita bacteriană subacută, fibrilația atrială, infarctul miocardic cu trombi murali etc.) și anevrisme ale arterelor renale (intra- sau extrarenal) reducînd fluxul sanguin renal;

— ligatura greșită a unei artere renale multiple sau accesorii, în cursul operațiilor abdominale sau renale, fistulă arteriovenoasă după puncție biopsie renală, traumatism, nefrectomie;

— compresiuni periarteriale (hematom, fibroză, cicatrice etc.).

Stenoza de arteră renală după transplant renal. În ultimii ani s-au descris, după transplant renal, complicații vasculare (în circa 15% din cazuri), atribuite (Dickerman și colab., 1980): 1. depunerii imunologice de material fibrinoid, dincolo de anastomoză; 2. unui traumatism al arterei renale la locul anastomozei, cu dilatare poststenotică; 3. unei distorsiuni mecanice a arterei iliace și anastomozei renale; 4. unei leziuni cauzate prin perfuzia arterei renale, anterior transplantului; 5. progresiunii aterosclerozei pe artera renală transplantată, cu formare de plăci de aterom (cit. Perloff și colab., Schambelan, 1981). Alte ipoteze explicative sînt: dozele mari de cortizon-derivați, administrate în vederea evitării rejecției transplantului (Popovitzer și colab., 1973) și ischemia renocorticală difuză consecutivă redistribuției fluxului sanguin renal (Benett și colab., 1974).

În tabelul 9.6. sînt prezentate leziunile anatomopatologice, care pot induce HTA reno-vasculară.

există dilatație poststenotică (Dustan, 1973, 1975). Cînd HTA este de lungă durată, plăcile de aterom pe arterele renale pot fi urmarea, mai curînd decît cauza HTA (se știe că HTA este un important factor în geneza aterosclerozei). Leziunile aterosclerotice predomină la bărbat (raport bărbați/femei=6/4).

B. Displaziile arterei renale (stenozele neateromatoase) ocupă locul doi, ca frecvență, în cadrul leziunilor anatomice din HTA reno-vasculară. Leziuni similare (în special fibro-musculare) se pot găsi și extrarenal, în vasele cerebrale, carotide, iliace, mezenterice. Se întîlnesc mai des la femei (din 284 stenoze fibro-musculare ale arterelor renale, 82% erau femei și 18% bărbați — Maxwell și colab., 1972), cu localizare predilectă în dreapta. Se împart în 3 grupe, după tipul leziunii (aspect microscopic): fibroplazia intimei, displazia fibromusculară a mediei și fibroplazia adventicei.

a) Fibroplazia intimei este foarte rară (1%) și întîlnită la copii. Caracteristică este proliferarea țesutului fibros lax, ce conține mucină, fiind o îngroșare inelară sau excentrică, ce proemină în lumenul arterial (depășește lamina elastică internă). Media și adventicea sînt normale.

b) Displazia fibro-musculară a mediei este de departe cea mai importantă și produce stenoze focale, multifocale sau tubulare, cu sau fără anevrism. Se subdivide la rîndul ei în: fibroplazia mediei, fibroplazia perimedială, hiperplazia mediei și disecția mediei.

Fibroplazia mediei reprezintă 60—70% din totalul cazurilor cu displazie fibro-musculară. Este vorba în marea majoritate de femei, între 20—50 de ani, cu leziuni adesea bilaterale, care nu dau ocluzie completă arterială. Localizarea este în cele 2/3 distale ale trunchiului principal, cu posibilități de extindere și în ramurile arteriale principale. Leziunea constă într-o succesiune de îngroșări fibro-musculare inelare („creste“), care strangulează lumenul, ce alternează cu zone de subțiere a peretelui vascular, dînd aspect de „excavații“ (microanevrisme), cu pierderea completă a mediei, fundul fiind constituit din membrana elastică externă, situată pe adventice. Crestele predominante — ce dau stenoze — sînt formate din țesut conjunctiv, cu celule musculare netede atrofice (hiperplazie musculară și fibroasă) orientate regulat (aspect de „șirag de perle“ la angiograma renală). Anevrismele se rup rar, dar pot produce tromboze și disecții.

Fibroplazia perimedială sau subadventiceală, 20% și fibroplazia mediei sînt cele mai frecvente leziuni neaterosclerotice ale arterelor renale (circa 85%). Unele asemănări radiologice există, dar diferențierea lor prezintă interes pentru prognostic. Severitatea fibroplaziei perimediale o dă tendința rapidă de progresiune, care duce la tromboze ale arterelor renale și infarct segmentar. Leziunea constă într-o proliferare a colagenului dens, la periferia mediei (1/2 sau 2/3 externe), pe întreaga circumferință. Datorită grosimii variate a acestei zone de colagen, leziunea poate imita aspectul în „șirag de perle“ (nu sînt adevărate microanevrisme). Intima este normală sau cu focare de fibroză. Elastica externă este îngroșată în timp ce elastica internă este intactă (rar o membrană elastică accesorie). Adventicea nu prezintă modificări, uneori ușoară fibroză.

Hiperplazia mediei apare la adolescenți sau adulți tineri, într-un procent mediu de 10% și are tendința de a se agrava în timp. Microscopic se constată o simplă hiperplazie musculară (mai puțin a țesutului fibros), cu păstrarea arhitecturii mediei și lipsa anevrismelor. Diametrul arterei este diminuat în toată lungimea sa. Intima, adventicea și elastica sînt neatinse.

Disecția mediei (5%) are loc în interiorul elasticei externe. Este vorba de un anevrism disecant localizat în 1/3 externă a mediei, asociat cu fibroplazia intimei sau cu un grad de hiperplazie fibroasă.

c) Fibroplazia periarterială (adventiceală), mai rar întîlnită (1%), este constituită dintr-un înveliș dens de fibre de colagen, care produce stenoze focale sau tubulare, cu extindere uneori în țesutul grăsos perirenal. Țesutul adventiceal este infiltrat cu limfocite și plasmocite.

Alte leziuni arteriale. În afara celor două cauze vasculare principale (ateroscleroza și displazia fibro-musculară), mai rar o HTA reno-vasculară poate apărea în prezența altor leziuni ale aortei și arterelor renale (Perloff și Schambelan, 1981);

— coarctația de aortă abdominală, cu sau fără tromboza arterelor renale; hipoplazia aortei;

— boala Takayashu și neurofibromatoza Recklinghausen (aici leziunile stenotice, urmare a proliferării celulelor în fus, așezate în palisadă, produc îngroșări nodulare și excentrice ce proemină în lumenul arterei renale și pot atinge trunchiul arterei renale sau ramurile sale intrarenale);

— angeite necrozante: angeita cu celule gigante sau poliarterita nodoasă, sclerodermia și lupusul eritematos sistemic (aici leziunile sînt bilaterale), la drogați, care fac vasculită necrozantă (după injecții repetate intravenoase);

— disecția de aortă toraco-abdominală tip III (ateroscleroza, displazia fibro-musculară drept cauză), cu extindere la una sau ambele artere renale, poate oblitera — parțial sau total — lumenul arterei renale;

— embolii ale arterei renale sau ramurilor segmentare (în endocardita bacteriană subacută, fibrilația atrială, infarctul miocardic cu trombi murali etc.) și anevrisme ale arterelor renale (intra- sau extrarenal) reducînd fluxul sanguin renal;

— ligatura greșită a unei artere renale multiple sau accesorii, în cursul operațiilor abdominale sau renale, fistulă arteriovenoasă după puncție biopsie renală, traumatism, nefrectomie;

— compresiuni periarteriale (hematom, fibroză, cicatrice etc.).

Stenoza de arteră renală după transplant renal. În ultimii ani s-au descris, după transplant renal, complicații vasculare (în circa 15% din cazuri), atribuite (Dickerman și colab., 1980): 1. depunerii imunologice de material fibrinoid, dincolo de anastomoză; 2. unui traumatism al arterei renale la locul anastomozei, cu dilatare poststenotică; 3. unei distorsiuni mecanice a arterei iliace și anastomozei renale; 4. unei leziuni cauzate prin perfuzia arterei renale, anterior transplantului; 5. progresiunii aterosclerozei pe artera renală transplantată, cu formare de plăci de aterom (cit. Perloff și colab., Schambelan, 1981). Alte ipoteze explicative sînt: dozele mari de cortizon-derivați, administrate în vederea evitării rejecției transplantului (Popovitzer și colab., 1973) și ischemia renocorticală difuză consecutivă redistribuției fluxului sanguin renal (Benett și colab., 1974).

În tabelul 9.6. sînt prezentate leziunile anatomopatologice, care pot induce HTA reno-vasculară.

Tabelul 9.6

Leziuni anatomopatologice generatoare de HTA reno-vasculară
(după Derloff D. și Schambelan G., 1981)

1. Ateroscleroza
2. Displazia fibromusculară
    - a. Fibroplazie intimală
    - b. Displazie fibromusculară a mediei
        - — fibroplazia mediei
        - — fibroplazie perimedială (subadventiceală)
        - — hiperplazia mediei
        - — disecția mediei
    - c. Fibroplazie periarterială (adventiceală)
3. Leziuni arteriale variate
    - a. Coarctația de aortă abdominală, hipoplazia aortei
    - b. Boala Takayashu, neurofibromatoza Recklinghausen
    - c. Angeite necrozante, vasculite (la drogați)
    - d. Disecția de aortă toraco-abdominală
    - e. Embolii și anevrisme ale arterelor renale
    - f. Anomalii arteriovenoase
    - g. Compresiuni periarteriale
4. Stenoza de arteră renală după transplant renal.

În încheiere, cîteva observații cu privire la leziunile anatomopatologice din rinichiul supus ocluziei arteriale. Nefronii, aparent normali, sînt aglomerați, separați de o cantitate crescută de colagen; este prezentă o atrofie tubulară ischemică. Corelația între granularitatea celulelor epitelioide și HTA este contestată de unii cercetători (McCormack, 1973), pentru care puncția biopsiei renală este fără valoare în aprecierea leziunilor vasculare și indicației operatorii. În timp ce, în rinichiul ipsilateral (protejat prin constricția arterei renale), arterioscleroza este ușoară și rareori întîlnită, în rinichiul controlateral (supus efectelor HTA), scleroza arteriolară moderată sau intensă reprezintă regula.

Tabloul clinic și examene paraclinice. Informațiile pe care le oferă anamneza și examenul fizic în diagnosticul HTA reno-vasculare sînt, în genere, modeste și nespecifice, dar pot — analizate minuțios — atrage atenția medicului. Datele oferite de studiul cooperativ asupra HTA reno-vasculare (cuprinzînd 2 442 bolnavi, dintre care 880 cu HTA reno-vasculară, 577 operați — iar dintre aceștia 175 vindecați operator), cu privire la caracteristicile clinice, sînt deosebit de importante.

Constatările făcute la cei 175 de bolnavi au fost puse în paralel cu cele a 339 de cazuri de HTA esențială (alese din 1 128 pacienți), la care urografia intravenoasă, arteriografia renală și testele de separație a celor doi rinichi au eliminat cert orice HTA de cauză cunoscută. Caracteristicile clinice rezultate în baza acestei comparații sînt prezentate în tabelul 9.7.

Vîrsta debutului HTA prezintă interes: după 50 de ani HTA reno-vasculară prin stenoze aterosclerotice, între 30—40 de ani, HTA esențială și înainte de 35 de ani, HTA reno-vasculară prin displazii ale arterelor renale. În timp ce în HTA prin leziuni arteriale renale aterosclerotice debutul după 50 de ani este notat în circa 40% din cazuri, în HTA esențială și HTA reno-vasculară prin displazii, procentele sînt de 7%, respectiv 3% din cazuri. Procentele apariției HTA înainte de 20 de ani sînt: 2%

Tabelul 9.7

Caractere clinice ale HTA esențiale și reno-vasculare
(după Simon N. M. și colab., 1972, și Genest H. și colab., 1977, modificat)

Istoric și examen fizic	HTA esențială	HTA reno-vasculară	
		Ateroscleroză	displazie fibroasă
Istoric			
Vîrsta (ani)	41	50*	35*
Istoricul HTA			
vîrsta debutului (ani)	35	46*	33*
durata (ani)	3,1	1,9*	2,0*
Sex — femei (%)**	40	34	81*
Agravarea HTA (%)	13	23*	14*
Antecedente familiale			
hipertensiune arterială (%)	67	58	41*
fără boli vasculare (%)	19	30	46*
Simptome/semne de ateroscleroză (%)	10	20*	6
Nicturie	rar	—	des
Obezitate	des	—	rar (slabi)
Examen fizic			
Tensiunea arterială sistolică (mmHg)	169	181*	174
Sufluri abdominale (%)	7	41*	57*
Fund de ochi — grad 3 și 4 (%)	12	26*	10

* Diferență semnificativă ($p<0{,}05$ sau $p<0{,}01$) față de HTA esențială.
** Procentajul bolnavelor în fiecare grup.

— leziuni aterosclerotice ale arterelor renale, 12% — HTA esențială și 16% — HTA prin hiperplazie fibro-musculară. O evoluție scurtă a HTA, cu o agravare rapid progresivă a unei HTA pînă atunci relativ bine tolerată, îndrumă spre ipoteza de HTA reno-vasculară.

Sexul masculin predomină atît în HTA esențială, cît și în cea reno-vasculară prin leziuni ateromatoase, în timp ce în HTA prin hiperplazie fibro-musculară sexul feminin este absolut majoritar.

Antecedentele familiale de HTA sau accidentele vasculare cerebrale se întîlnesc mai rar în displaziile arterelor renale, decît în HTA esențială și HTA reno-vasculară prin stenoze ateromatoase (în această ultimă formă se găsesc fenomene ocluzive arteriale, cu diferite localizări). HTA gravidică este la fel de frecventă la antecedentele pacientelor cu HTA esențială sau HTA reno-vasculară.

Supraponderabilitatea este de două ori mai frecventă la bolnavii cu HTA esențială față de cei cu HTA reno-vasculară prin leziuni aterosclerotice, în timp ce 40% din bolnavele cu hiperplazie fibro-musculară sînt slabe.

Dacă numeroși pacienți cu HTA reno-vasculară sînt asimptomatici, ocazional o durere brusc apărută în flancuri (însoțită de hematurie) poate fi evocatoare, traducînd un infarct renal embolic. Un traumatism (sport, accident de automobil etc.) poate duce la fistulă arterio-venoasă sau hematom subcapsular, ce comprimă circulația renală. Rareori sînt prezente simptome de aldosteronism secundar, cum ar fi slăbiciune musculară la membrele inferioare, crampe, nicturie sau hipotensiune ortostatică. În angeitele necrozante se găsesc simptomele specifice bolii. În rest sînt prezente simptome comune oricărei HTA: cefalee occipitală matinală ce dispare treptat în cursul zilei, tulburări vizuale (în raport cu starea fundului de ochi) și auditive (zgomot de ghioc, acufene), precum și acuze din partea organelor „țintă“ (cord, rinichi, creier), legate de severitatea HTA. Nivelul tensiunii arteriale sistolice este mai ridicat în HTA prin stenoze ateromatoase ale arterelor renale, cu privire la tensiunea diastolică nefiind diferențe. Este vorba, în genere, de o HTA medie sau severă, cu valori ale tensiunii diastolice de 110—140 mmHg. Hipotensiunea ortostatică (fără tahicardie reflexă), cauzată de lipsa reflexelor autonome, apreciată ca fiind sugestivă pentru o HTA reno-vasculară, se întîlnește rareori și exprimă hiperaldosteronismul secundar.

Prezenței unui suflu sistolic sau sistolo-diastolic în flancuri, în regiunea lombară (L_2) sau paraombilical i se acordă o importantă diagnostică în HTA reno-vasculară (în special prin hiperplazie fibro-musculară). Cîteva mențiuni se impun referitor la auscultația acestor sufluri abdominale: a) a se asculta cu atenție, în liniște, fără a se apăsa prea puternic cu stetoscopul; b) sufluri audibile în epigastru și paraombilical, cu caracter mai aspru și iradiere în jos, de-a lungul aortei, spre coapse (spre femurale) pot proveni de la aorta abdominală ateromatoasă; c) un suflu ce se aude între ombilic și apendicele xifoid denotă, mai curînd, o stenoză strînsă a trunchiului celiac; d) la persoanele slabe (femei cu hiperplazie fibro-musculară), există șansa de a descoperi mai ușor un suflu în regiunea supero-externă abdominală, decît la obezi. Frecvența unor astfel de sufluri în HTA reno-vasculară este apreciată a fi de 30—50% (Perloff, 1981, în hiperplazia fibromusculară, admite un procent chiar de 75%, desigur exagerat). Dustan, 1975, dă următoarea frecvență a suflurilor abdominale: 7% — HTA esențială, 41% — HTA reno-vasculară prin displazii. Oricum, frecvența acestor sufluri este de 6—9 ori mai mare decît în HTA esențială (Guedon, 1980).

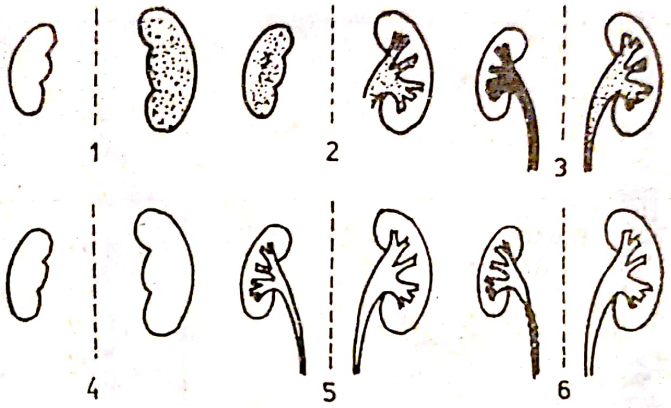
Dintre examenele paraclinice sînt de menționat doar: existența unei ușoare hipokaliemii (uneori cu alcaloză) — 3,03—3,8 mEq/l — în circa 35—40% din cazuri, a unei hipertrofii ventriculare stîngi, cu sau fără tulburări de repolarizare ventriculară în aproape o treime din cazuri, și un fund de ochi de gradul III (Keith, Wagener și Barker) în circa 20% din cazuri.

Trecînd acum la testele specifice diagnosticului unei HTA reno-vasculare, două probleme se cer rezolvate: 1) dovada existenței unei obstrucții arteriale renale; 2) dovada că această obstrucție este cauza HTA (dovada „funcționalității“ sale).

A. *Dovada existenței obstrucției arteriale renale.* Pornind de la observațiile unor anomalii ale urogramei la bolnavii cu HTA reno-vasculare, făcute de Howard și colab., 1954, urografia intravenoasă (UIV) „minutată“ (cu secvență rapidă) este cea mai folosită metodă. Tehnica UIV minutate informează indirect asupra existenței tulburării circulației renale, prin particularitățile excreției substanței de contrast triiodate. Se procedează astfel (după Siggers): cu 12 ore înainte, se oprește ingestia de lichide (deshidratarea scoate în evidență anumite modificări), apoi se injectează rapid (bolus) — preferabil siringă automată — circa 30 ml substanță de contrast (Odiston 75%), executîndu-se radiografii la 3″, primele 5 minute din minut în minut, apoi la 10, 15 și 20 de minute. Unii cercetători folosesc asociat „spălarea“ *(wash out)* cu uree (Amplatz) în perfuzie sau cu furosemid intravenos (Amiel), completîndu-se cu noi clișee, de la al doilea — al 6-lea minut de la terminarea injecției. „Spălarea“ nu pare a ameliora informațiile aduse de UIV minutată (așa cum rezultă și din proprie experiență).

Semnele în favoarea unei HTA reno-vasculare, în număr de 6, se pot împărți în 3 funcționale și 3 morfologice (fig. 9.8):

Fig. 9.8. Semne funcționale și morfologice în HTA reno-vasculară (după Michel J. R., Moreau J. F., 1969).



1. Intîrzierea opacifierii pielo-caliceale (60%) cu peste 1 minut de partea bolnavă față de partea sănătoasă, cauzată de scăderea filtratului glomerular; acest semn apare numai pe clișeele precoce (pînă la 3—5 minute).
2. Întîrzierea excreției de partea stenozei.
3. Hiperconcentrația substanței de contrast de partea stenozei (42%) — așa numita „prea frumoasă imagine“ — cu toată talia redusă a cavităților; acest aspect apare evident pe clișeele tardive. Explicația: reabsorbția tubulară crescută a apei de partea bolnavă duce la o concentrație sporită a substanței de contrast neresorbabile.
4. Diferență de mărime a rinichilor, diametrul longitudinal de partea stenozei fiind mai mic (38%) cu peste 1,5 cm (pentru Schmidt, 1981, 2 cm și mai mult); ținînd seama că în condiții fiziologice, rinichiul stîng este ceva mai mare, pentru a avea valoare diagnostică diferența algebrică rinichi stîng—rinichi drept trebuie să fie superioară lui +2 sau inferioară lui — 1,5 (Guedon, 1981). Micșorarea taliei rinichiului ischemiat se datorește reducerii volumului sanguin intrarenal și atrofiei ischemice.
5. Aspect gracil, „spastic“, al căilor excretorii ale rinichiului ischemiat, datorită debitului urinar inferior rinichiului controlateral.
6. Ancoșe pe marginea bazinetului și ureterului superior, expresie a dezvoltării unei circulații arteriale colaterale.

După cum se vede, asimetria funcțională sau morfologică stă la baza interpretării diagnosticului urografic în HTA reno-vasculară.

Bookstein și colab., 1972, comparînd anomaliile urografice ale 398 pacienți cu HTA reno-vasculară cu cele întîlnite la 771 cazuri de HTA esențială, le ierarhizează, în ordinea descrescîndă a semnificației, astfel: întîrziere în apariția timpului pielo-caliceal (clișee precoce), hiperconcentrație pe clișeele tardive și diferență (> 1,5 cm) în lungimea rinichilor. În plus, după cum reiese din tabelul 9.8., frecvența anomaliilor urografice sporește cu gradul stenozei arterei renale (cînd ocluzia este completă procentul crește pînă la 95,7%). Se mai poate observa că la bolnavii cu HTA esențială, anomalii ale UIV minutate s-au întîlnit doar în 11,4% din cazuri.

Tabelul 9.8

Frecvența anomaliilor urografice la bolnavii cu HTA esențială și HTA prin stenoză de arteră renală
(după Bookstein J. J. și colab., 1972, modificat de Dustan H. P., 1973)

	Urografii anormale (%)	Anomalii (% din bolnavi)		
		Timpul de apariție caliceal	Concentrația medie (tardiv)	Lungimea rinichiului
Hipertensiunea esențială	11,4	2,0	4,3	5,6
Stenoza arterei renale				
50%*	22,3	5,6	7,2	5,6
50—80%	64,0	47,7	24,9	26,6
80—99%	82,8	60,5	49,0	36,0
100%	95,7	80,8	67,8	74,3

* Gradul stenozei apreciat după arteriograma renală.

Menționăm necesitatea obținerii unor clișee radiografice de calitate, precum și posibilitatea unor eșecuri: stenoză bilaterală, stenoză moderat de strînsă (< 50% diametru) și stenoză a unui ram arterial (nu trunchiul arterei renale). UIV minutată nu poate aprecia rezultatul eventualei operații (dacă stenoza este funcțională sau nu), întrucît rezultate fals pozitive se pot întîlni în 15% din cazuri, după cum urograma a fost normală la circa 25% din bolnavii ulterior curabili chirurgical.

Arteriografia renală constituie metoda cea mai sigură (după unii unica) pentru afirmarea diagnosticului de HTA reno-vasculară. Ea permite:

— stabilirea localizării (sediul) și naturii stenozei (ateroscleroză sau displazie, compresiuni externe etc.), precum și a prezenței sau absenței modificărilor parenchimatoase asociate;

— alegerea procedeului operator adecvat;

— controlul rezultatului intervenției chirurgicale.

Tehnica folosită este cea recomandată în 1953 de Seldinger: introducerea, retrograd pe cale femurală, a unui cateter pînă la nivelul arterelor renale, cu injectarea rapidă a substanței de contrast și clișee la intervale scurte (detalii în cărțile de specialitate). Este de preferat, pentru bogăția detaliilor, arteriografia renală selectivă, ce constă în introducerea succesivă a substanței opace (Odiston 75%) în cele două artere renale. Clișeele se execută în poziția a—p, rar în oblice. Arteriografia translombară este aproape complet părăsită (doar în eventualitatea că leziunile trunchiului arterial ileo-femural sau aortei nu permit executarea tehnicii Seldinger). Fiind vorba de o metodă sîngerîndă, ce comportă mici riscuri și a cărui preț de cost nu este neglijabil, angiograma renală va fi efectuată numai cînd există — pe baza datelor clinice și paraclinice anterioare — suspiciunea unei HTA reno-vasculare și perspectiva unei eventuale intervenții chirurgicale (în unele clinici specializate este efectuată rutinier).

Corespunzător tipurilor de leziuni anatomice descrise anterior, există aspecte angiografice diferite (uneori specifice):

— stenozele ateroscleroase sînt circumferențiale, simetrice sau asimetrice, situate proximal pe trunchiul arterei renale (primii 2 cm); cînd îngustarea este importantă, poate exista dilatație poststenotică (fig. 9.9);

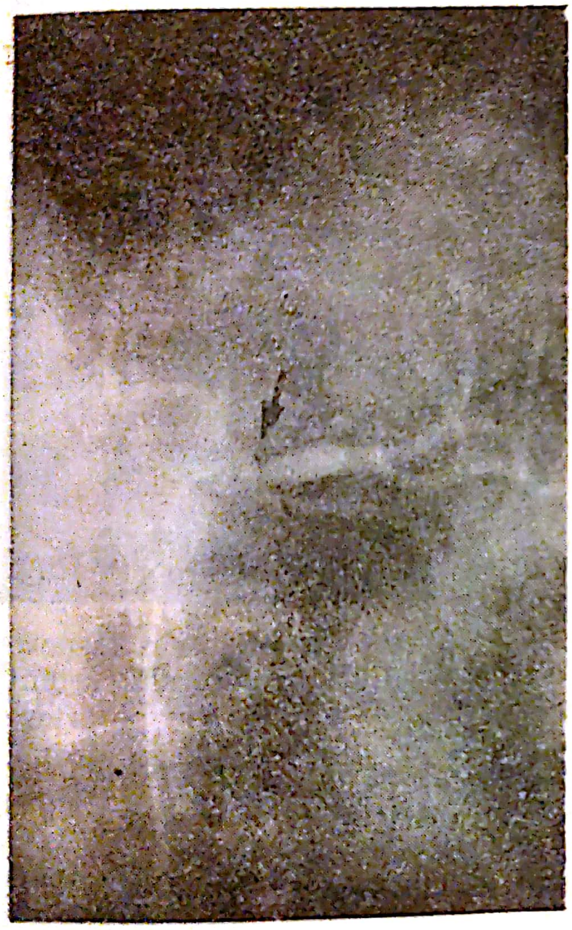


Fig. 9.9. Stenoză aterosclerotică a arterei renale polare superioare stîngi, circumferențială, ușor asimetrică, la 1 cm de originea arterei din aortă, cu dilatație poststenotică (C. Gh., 48 de ani, TA 250/150 mmHg).

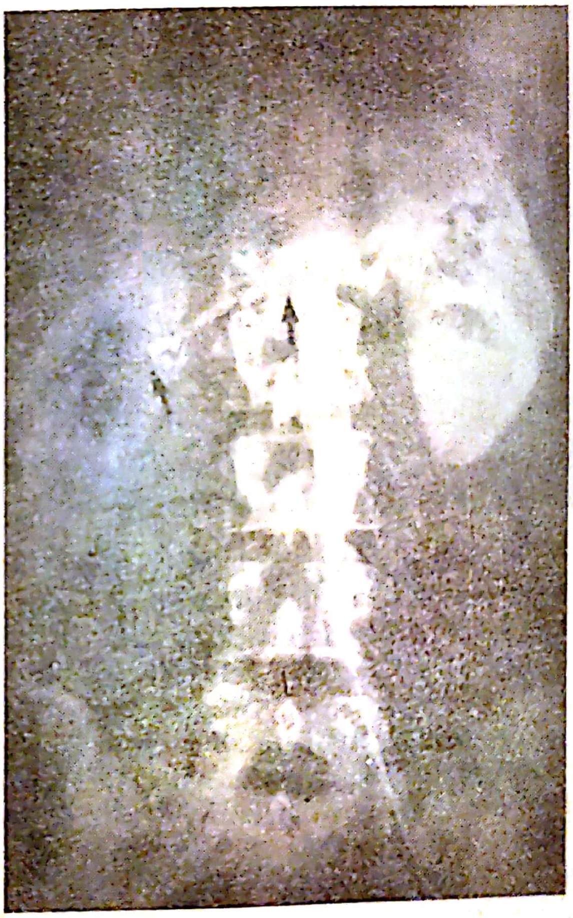


Fig. 9.10. Stenoză de arteră renală dreaptă prin fibroplazia mediei (succesiune de îngustări și dilatări, aspect de „șirag de perle“), interesînd artera renală principală de la origine pînă în hil (O. S., 34 de ani, TA 245/135 mmHg).

— fibroplazia mediei (cea mai frecventă dintre displaziile arterei renale) are o imagine radiologică sugestivă, cvasispecifică; o succesiune de îngustări (inele fibroase) și dilatări (adevărate microanevrisme), ceea ce s-a denumit „șirag de perle“ (aspect moniliform); sediul de predilecție este în cele 2/3 distale și adeseori este bilaterală (fig. 9.10.);

— fibroplazia intimei: îngustarea concentrică, netedă, focală și progresivă pe o anumită distanță, realizînd un defileu întins în porțiunea mijlocie sau internă a trunchiului sau a unui ram important;

— hiperplazia mediei constă într-o îngustare generală, simetrică, în toată lungimea trunchiului arterei renale (partea mijlocie), sub formă de stenoză tubulară netedă (fig. 9.11);

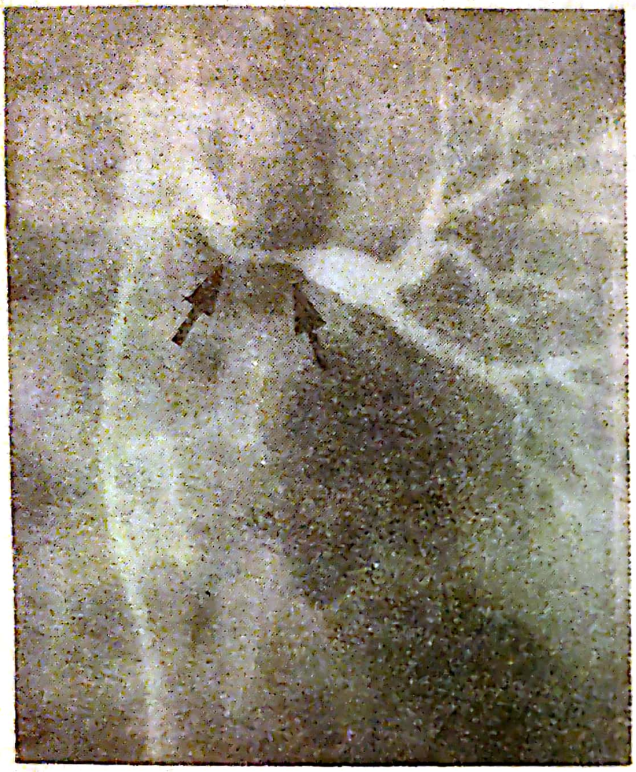


Fig.9.11. Stenoză de arteră renală stîngă prin hiperplazia mediei (îngustare generală, simetrică, pe 1,5 cm lungime, sub formă de stenoză tubulară netedă, urmată de dilatație poststenotică) (U. E., 27 de ani, TA 225/125 mmHg).

— disecția mediei dă o dilatație neregulată (a nu se confunda cu dilatația poststenotică din leziunile ateromatoase);

— fibroplazia perimedială (subadventiceală) se traduce prin stenoze focale, însoțite de dilatații poststenotice și circulație colaterală; sediul predilect: mai ales pe dreapta, pe trunchiul arterei renale, sau pe artere de categoria întîia; seamănă cu „șiragul de perle“ din fibroplazia mediei, dar dilatațiile sînt mai mici decît diametrul arterei („plisare în acordeon“); poate constitui forma de debut a fibroplaziei mediale;

— fibroplazia adventiceală — excepțională — realizează o îngroșare scleroasă sau sclero-elastică și pune problema dificilă a diferențierii sale de arteritele inflamatorii.

Ca o complicație a evoluției grefei, se pot întîlni fibroplazii ale arterei renale transplantate (predomină leziunile intimale), localizate sau difuze, uneori multiple (Michel, 1980).

Figura 9.12 ilustrează un anevrism de arteră renală.

Pentru sistematizare, principalele aspecte angiografice ale HTA reno-vasculare sînt redate, în mod schematic, în figura 9.13.

Semnificația hemodinamică a unei stenoze de arteră renală poate fi apreciată prin analiza următoarelor elemente radiologice: îngustarea lumenului trunchiului arterei renale cu cel puțin 1,5 mm sau — mai corect — cu 50% din diametrul său; existența unei dilatații poststenotice; micșorarea unuia dintre rinichi; flux sanguin întîrziat în rinichiul atins; prezența unei circulații colaterale pe seama arterelor capsulare, suprarenale și ureterale. Această problemă — efectul hemodinamic al stenozei de arteră renală — prezintă interes, știută fiind existența unor stenoze (uneori strînse), lipsită de HTA sau de orice manifestare clinică. Angiograma renală mai poate informa asupra eventualei nefroangioscleroze din rinichiul controlateral: neregularitate a arterelor de calibru mic și nefrogramă corticală neomogenă (Bookstein, 1972).

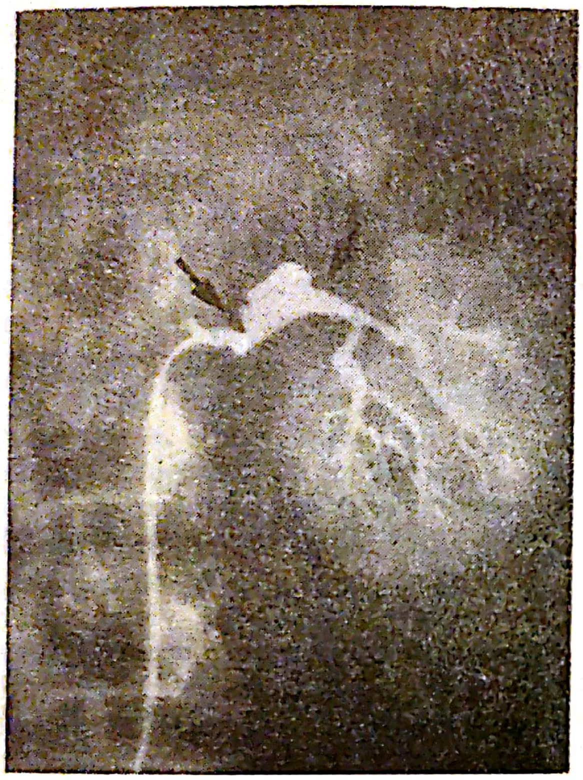


Fig. 9.12. Anevrism de arteră renală stîngă, situat pe artera polară inferioară (P. Z., 26 de ani, TA 215/135 mmHg).

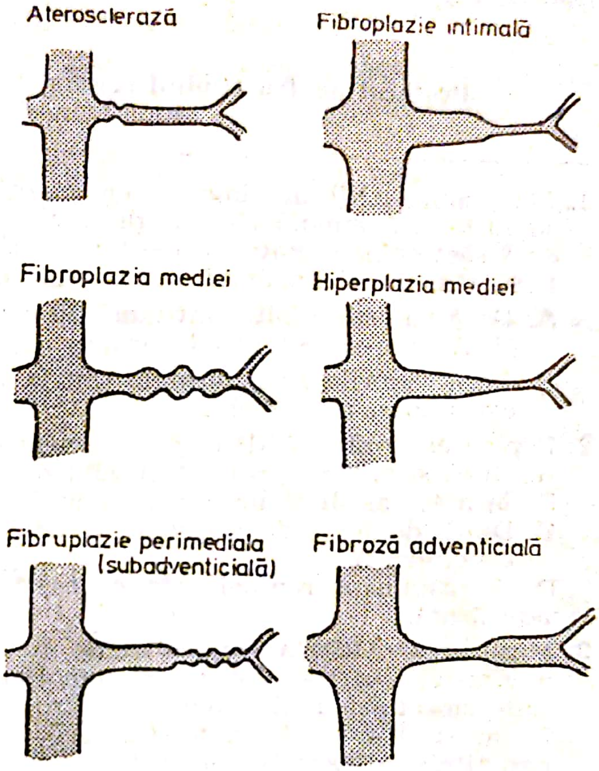


Fig. 9.13. Leziunile anatomice (arteriografie renală) în HTA reno-vasculară (schematic).

Activitatea reninei plasmatice (ARP) este un parametru important în diagnosticul HTA reno-vasculare, care este în majoritatea cazurilor însoțită de hiperreninemie. Mai mult, ARP crescută în HTA reno-vasculară este considerată un element de prognostic operator, indicînd curabilitatea afecțiunii.

Întrucît dozarea concentrației angiotensinei II este mai dificilă și mai puțin sensibilă (Sealey și colab., 1979), dozarea ARP rămîne și astăzi o metodă importantă, deși indirectă, în aprecierea sistemului renină-angiotensină. Pentru ca informațiile furnizate de ARP să fie valabile, se cere respectarea unor anumite condiții tehnice: a) lipsa oricărei medicații antihipertensive (atenție la diuretice!) cu două săptămîni înainte; b) aport de sare „normal" în alimentația bolnavului (135±20 mmol Na/zé); c) recoltarea sîngelui să se facă între orele 8—9 dimineața, după un repaus de 12 ore; d) recoltarea să fie urmată imediat de centrifugarea sîngelui (eventual centrifugă cu răcire) și plasma separată, depusă la congelator; e) existența unor kitu-uri neomogene, inactive, livrate de casele producătoare, să fie luată în considerație. Se preferă net metoda RIA, mai sensibilă, specifică și reproductibilă, față de metoda biologică. În acest sens, reproducem protocolul de studiu al ARP pentru diagnosticul HTA reno-vasculare, recomandat de Genest și colab., 1977, unul dintre primii cercetători care au atras atenția (1963, 1964) — după Jadson și Helmer, 1960 — asupra importanței sale în afirmarea stenozei arterei renale. Acest protocol exprimă experiența autorilor începînd din 1965 și, într-o măsură mare, îl aplicăm și noi în practica clinică (tabelul 9.9.).

Tabelul 9.9

Protocol pentru studiul reninei în diagnosticul HTA reno-vasculare
(după Genest și colab., 1977)

1. Măsurarea ARP în sîngele venos periferic, bolnavul fiind la un aport fix de sodiu de 135 mmol/zi, cel puțin 3 zile, în poziție culcată și fără antihipertensive cu 2 săptămîni înainte. Respectarea strictă a detaliilor tehnice cu privire la recoltarea sîngelui și imediata păstrare la congelator.
   A. Dacă valorile găsite sînt mari (în circa 60% din cazuri):
   HTA reno-vasculară adevărată
   B. Dacă valorile sînt normale sau la limita superioară a normalului se trece la executarea punctelor 2 și 3.
2. Repetarea dozării ARP în sîngele venos periferic:
   A. După stimulare prin ortostază 4 ore.
   B. În a 4-a zi, după un aport zilnic de sodiu de 10 mmol.
   C. După depleție de sodiu și volum, administrare de furosemid (nu totdeauna concludent).
   Dacă răspunsul reninei este excesiv* (în 80% din cazuri HTA reno-vasculară adevărată.
3. Măsurarea ARP în sîngele venos renal, recoltat din ambele vene renale, după o restricție a sodiului la 30 mmol/zi, timp de 36 de ore și administrarea de hidroclorotiazidă (50 mg) sau furosemid (40 mg), cu o seară înainte, la ora 7 p.m. și cu 2 ore înaintea recoltării sîngelui venos.
   Exactitatea diagnosticului: 95%.

---

* Peste nivelul întîlnit la persoane de control sau bolnavi cu HTA esențială.

Trebuie relevată importanța bilanțului sodic (natriureza!), precum și „sensibilizarea“ obținută prin proba de stimulare a reninei: ortostază 4 ore, regim hiposodat (10 mmol sodiu/zi) sau injecție intravenoasă de furosemid 40 mg sau dihidralazin 20 mg, cu noi recoltări de sînge la 3—5 ore. În lumina cercetărilor lui Cohen și colab. 1966, Strong și colab., 1971 și alții, s-ar obține, prin aceste probe, un răspuns excesiv (creșteri mari ale ARP în sîngele periferic) la bolnavii cu HTA reno-vasculară față de cei normotensivi sau cu HTA esențială. Ulterior, aceste probe au fost privite mai critic.

Entuziasmul uneori exagerat, referitor la valoarea diagnostică și predictivă a ARP în sîngele periferic, în HTA reno-vasculară, a diminuat, avînd în vedere că, totuși, între 25—40% dintre pacienți au un nivel normal al reninei plasmatice (perioada de „menținere“ a HTA reno-vasculară?, componenta volum/sodiu „necorespunzătoare“? formă „renin-inactivă“?) și că unii bolnavi cu renina crescută nu au devenit normotensivi (rezultate fals pozitive), în timp ce alții, cu renina scăzută/normală, s-au vindecat chirurgical (rezultate fals negative). De aici importanța dată, în prezent, testelor farmacodinamice cu antagoniști ai sistemului renină-angiotensină, cît și dozării separate a ARP în sîngele venos renal (a se vedea în continuare).

Testul cu saralazină. În căutarea unui test simplu fiabil, nesîngerînd și economicos în depistarea bolnavilor cu HTA reno-vasculară *(screening-test)*, un mare interes a fost acordat de curînd saralazinei, un analog al angiotensinei II (1-Sar-8 Ala-angiotensină II), la care s-a substituit 2 aminoacizi la capete: sarcosina în loc de asparagină și alanina în loc de fenilalanină (în 1967, existau deja 90 asemenea analogi).

Testul constă în perfuzia (30 de minute) a 10 mcg/kg/min saralazin, după administrarea, în seara zilei precedente, a 80 mg furosemid (depleția în sodiu mărește răspunsul depresor al tensiunii arteriale, la bolnavii cu renină joasă — Gavras și colab., 1976). Pozitivitatea testului constă în obținerea unei scăderi a tensiunii diastolice de 10 mmHg și peste. Spre deosebire de celelalte metode, testul cu saralazin ar prezenta și avantajul de a pune în evidență și cazurile de HTA reno-vasculară prin ocluzia ramurilor segmentare sau prin stenoze bilaterale. Acțiunea saralazinei se exercită la nivelul receptorilor vasculari ai angiotensinei II.

Primii cercetători, promotori ai testului (Brunner și colab., 1974; Streeten și colab., 1975) au afirmat că la toți bolnavii cu HTA reno-vasculară, saralazina dă o bruscă și persistentă scădere a tensiunii arteriale: în plus, bolnavii cu test pozitiv la saralazină răspund la tratamentul chirurgical prin vindecare, iar cei cu testul negativ nu ar mai trebui investigați pentru HTA reno-vasculară. Studii ulterioare au arătat însă, că un test pozitiv la saralazină poate fi întîlnit și la pacienți cu HTA esențială sau HTA secundară (coarctație de aortă, sindrom Cushing) normoreninemice, efectul depinzînd, de fapt, de nivelul reninei și tensiunii arteriale și că vindecări chirurgicale s-au putut obține și la bolnavi cu HTA reno-vasculară cu un test negativ la saralazină (Thomas și colab., 1977; Trainin, 1978). În timp ce autori ca Baer și colab., 1977, Wilson și colab., 1977; Marks și colab., 1977 (cit. Chamontin 1980) s-au arătat încurajați de testul cu saralazină în diagnosticul HTA reno-vasculare, Grim și colab., 1979, nu împărtășesc același optimism, deoarece doar 1/2 din bolnavii lor, vindecați operator, răspunseseră prin scăderea tensiunii arteriale la testul cu saralazină.

Dar testul cu saralazină, pe lîngă probleme de interpretare, prezintă și aspecte de securitate, în sensul unor reacții neplăcute, necesitînd și precauții; fiind un slab agonist (nu numai antagonist) față de receptorii vasculari ai angiotensinei II, se pot observa pusee hipertensive atît la bolnavi cu renină joasă sau suprimată, cît și la oprirea perfuziei cu saralazină, la cei cu renină ridicată (fenomen *rebound*). Cu toate aceste limitări, testul cu saralazină continuă să-i preocupe pe cercetători, în depistarea acestei forme de HTA angiotensin-dependentă, care este HTA reno-vasculară. Astfel, în 1980, Hollenberg considera că un răspuns pozitiv la saralazină poate identifica 86% din cazurile de HTA reno-vasculară „curabilă“, avînd un procent de 8,6% teste fals pozitive iar Krakoff (luînd drept criteriu scăderea presiunii diastolice cu 5 mmHg doar) constată teste corect pozitive pentru HTA reno-vasculară în 75% din cazuri și fals pozitive în 12% din cazuri. Posibilitatea depistării corecte a unei

HTA reno-vasculare prin testul cu saralazină, se aseamănă cu cea a UIV minutate: circa 80% (Krakoff, 1980).

În schimb, Chamontin și colab., 1980, analizînd un lot personal de 24 pacienți cu HTA reno-vasculară operați la care s-a executat preoperator testul cu saralazină (doze crescînde 1, 2, 4 și 10 mcg/kg/min, după administrarea în seara zilei precedente a 0,5 mg/kg/min, furosemid) obțin rezultatele consemnate în tabelul 9.10. (se observă vindecarea HTA în 20 din cele 24 de cazuri).

Tabelul 9.10

Valoarea predictivă, sensibilitatea și specificitatea testului cu saralazin
(după Chamontin și colab., 1980)

	Vindecați	Eșec
Test pozitiv	11	1
Test negativ	9	2
Valoare predictivă pozitivă		91%
Valoare predictivă negativă		12%
Sensibilitate		55%
Specificitate		66%

Concluzia autorilor este că „deoarece perfuzia cu saralazină nu prezice rezultatul intervenției chirurgicale, folosirea sa ca *screening test* pentru HTA reno-vasculară în populație nu este justificată“.

Testul perfuziei cu angiotensină — Kaplan și Silah — nu mai este utilizat în diagnosticul HTA reno-vasculare; el se baza pe rezistența acestor bolnavi la angiotensina II.

În afara altor analogi ai angiotensinei II, încercați în depistarea HTA reno-vasculare, se bucură de actualitate inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei II. Se folosește pentru aceasta Captoprilul 50 mg per os (a cărui acțiune apare la scurt interval de la administrare) și se urmărește tensiunea arterială, din minut în minut, timp de 15 minute (Guedon, 1981); o scădere importantă a tensiunii arteriale (inclusiv diastolice) ar pleda în favoarea unei HTA reno-vasculare. Sînt necesare însă confirmări.

Echipa lui Laragh, 1981, apreciază că testul inhibiției enzimei de conversiune (ACE test) poate depista HTA-reno-vasculară și că, pe lîngă răspunsul depresor asupra tensiunii arteriale, importante date se pot obține măsurînd ARP la 90 de minute de la administrarea Captoprilului. De remarcat că răspunsul depresor la inhibitorii enzimei de conversiune este încă discutabil ca specificitate, în parte el fiind mediat de substanțe vasodilatatorii ca bradikinina și prostaglandinele.

O alternativă la limitările și deficiențele fiecăreia din metodele enunțate, ar constitui-o asocierea unora din ele. În opinia lui Weinberger, Grim și colab., 1979, cea mai bună combinație ca „screening test“ al HTA reno-vasculare ar fi (tabelul 9.11) prezența suflurilor abdominale, UIV minutată și ARP în sîngele periferic (eventual după stimulare).

Tabelul 9.11

Combinarea unor semne în HTA reno-vasculară
(după Weinberg, Grim și colab., 1979)

	Sufluri abdominale	UIV anormală	ARP crescut	Testul cu saralazină pozitiv
HTA reno-vasculară	39%	76%	27%	50%
HTA esențială	1%	2%	5%	

Suflu abdominal prezent+urogramă anormală+ARP crescut prezintă:
93% sensibilitate
92% specificitate

După cum se exprimă Dollery (1982), testele farmacodinamice „sînt bune, dar nu perfecte".

Metode radioizotopice. Renograma izotopică poate aduce unele contribuții la diagnosticul HTA reno-vasculare. Urmărindu-se după injectarea de Hippuran I^{131}, curba eliminării trasorului, se constată o întîrziere în apariția produsului, o mai mică amplitudine a vîrfului radioactivității și o scădere mai lentă (sau un platou); în rinichiul controlateral stenozei arterei renale, un flux sanguin renal scăzut pledează pentru o nefroscleroză severă (un argument împotriva vreunei intervenții chirurgicale). Cu toate avantajele sale (simplitate, securitate, metodă nesîngerîndă), renograma izotopică este grevată de marele procent de rezultate fals pozitive și fals negative — aproximativ 35%. Se folosește rar, atunci cînd pacientul este alergic la substanțele de contrast sau pentru evidențierea unei tromboze a grefei după intervenția chirurgicală. Cît privește scintigrama renală și tomografia computerizată, ele informează asupra mărimii, formei rinichilor, eventualelor chisturi sau tumori. Și aici există un mare procent de rezultate fals pozitive și fals negative. Din aceste motive, metodele radioizotopice nu sînt de o utilitate deosebită în diagnosticul HTA reno-vasculare. Se așteaptă în viitor îmbunătățirea diagnosticului prin introducerea în practică a rezonanței magnetice nucleare.

B. *Dovada că obstrucția arterei renale este cauza HTA (dovada „funcționalității" sale).* Dat fiind că, pe de o parte, mulți bolnavi cu stenoză de arteră renală unilaterală, modestă (< 50%) sau severă (> 50%), nu prezintă vreo creștere a tensiunii arteriale (Eyler și colab., 1962; Holley și colab., 1964; Dustan și colab., 1964 ș.a.) iar, pe de altă parte, există hipertensivi cu grade similare de stenoză a arterei renale, dar fără relație cauzală cu hipertensiunea lor (dovadă: intervenția chirurgicală nu o înlătură), se deduce importanța deosebită a găsirii unei metode adecvate pentru dovedirea semnificației fiziopatologice a stenozei de arteră renală („funcționalitatea" sa) care să precizeze că este vorba de o adevărată HTA reno-vasculară și aceasta în vederea aprecierii șansei operatorii.

În această direcție două metode au constituit un progres: 1) explorarea funcțională separată a celor doi rinichi *(split tests)* și, în special, 2) determinarea ARP în sîngele venos renal de ambele părți (bolnavă și controlaterală), cu stabilirea unui raport. (De un interes mai scăzut, raportul ARP venă/arteră rinichi ischemic.)

1. *Teste funcționale separate renale*. Baza lor fiziologică rezidă în faptul că rinichiul ischemic reabsoarbe mai mult apa și sodiul, în timp ce substanțele neresorbabile (inulină, PAH) se vor afla în urină în concentrație mai mare. Din această categorie fac parte testele Howard, Rapoport și Stamey.

Testul Howard (1954) folosește următoarea tehnică (succint): după administrarea în ora premergătoare a 800 ml apă *per os*, se introduc 2 catetere ureterale, pînă la 2 cm deasupra joncțiunii pielo-ureterale; apoi, cînd se obține un flux urinar bun (1—3 ml/min) se plasează și un al treilea cateter în vezica urinară (spre a măsura scurgerea pe lîngă sondele ureterale). Se recoltează 3 eșantioane de urină (de cel puțin 30 ml), iar în fiecare eșantion se măsoară volumul urinar și se dozează sodiul.

Se interpretează drept semnificativ pentru o stenoză de arteră renală „funcțională“, o scădere a excreției sodiului cu cel puțin 15% și a apei cu 50% de partea ischemiei.

Testul Rapoport (1960) nu este decît o variantă a testului Howard: în loc de a măsura volumul urinar, se dozează concentrația creatininei urinare, făcîndu-se apoi următorul raport:

$$\frac{\text{U Na stg}}{\text{U cr. stg}} \times \frac{\text{U cr. dr}}{\text{U Na dr}} = 1 \text{ (0,6—1,6) normal.}$$

Un indice Rapoport peste 1,6 semnifică o importantă ischemie renală dreaptă și un indice sub 0,6, același lucru de partea stîngă. Aplicarea testului Rapoport face posibilă interpretarea testului Howard și în caz de scurgere a urinii pe lîngă sondele ureterale.

Testul Stamey (1961) consideră drept semnificativă hemodinamic o stenoză de arteră renală, cînd se constată o micșorare a eliminării urinii cu peste 65% și o creștere a concentrației PAH urinar cu peste 100% de partea sa.

O combinație a testelor Howard-Stamey ar asigura, după Hunt și colab., 1969, o securitate de 90% pentru o stenoză unilaterală de arteră renală.

Toate aceste teste sînt supuse criticii, din mai multe puncte de vedere: disconfort pentru bolnavi (dificil acceptate) și risc de infecție urinară (cateterism); erori numeroase, prin apariția unei hematurii, oprirea fluxului pe una din sonde, scurgere excesivă de urină pe lîngă sondele ureterale, concentrație mică de sodiu (sub 10 mEq/l) la unul din rinichi.

Tabelul sinoptic 9—12. rezumă comportarea celor 3 teste analizate mai sus, în HTA reno-vasculară.

Datele din literatură și experiența personală (Negoiță și colab., 1968) arată că în ultimii 10 ani aceste teste au fost înlocuite aproape complet de dozarea ARP în venele renale.

2. *Măsurarea activității reninei plasmatice în sîngele venos renal.* Justificarea metodei se bazează pe constatările experimentale, care au demonstrat că rinichiul ischemiat prin stenoză de arteră renală produce renină în exces și, totodată, inhibă secreția de renină a rinichiului con-

Tabelul 9.12

Teste funcționale separate (split tests) în stenoza arterei renale principale
(după Weidmann și colab., 1970)

	Test Howard	Test Rapaport	Test Stamey
Diureza	—60%	—	—65%
Concentrația sodiului	—15%	—15+	—
Concentrația creatininei	+50%	+50%	—
Concentrația inulinei	—	—	+100%
Concentrația PAH	—	—	+100%
Diferență:			
— stenoză la stînga	—	<0,55	—
— stenoză la dreapta	—	>1,65	—

trolateral. De aici, ideea dozării ARP (care a progresat mult prin metodele radioimunologice) în efluentul venos, bilateral, cu stabilirea unui raport între cele 2 părți, criteriul valabilității metodei urmînd a fi confirmat de rezultatele operatorii. Judson și Helmer, 1965, au fost primii care au recomandat și folosit această metodă. Printre alții, Messerli, Genest și colab., 1975, au demonstrat o foarte bună corelație între ARP în sîngele periferic, ARP în sîngele venos renal al rinichiului ischemiat, conținutul renal în renină al corticalei renale și granularitatea celulelor din arteriola aferentă.

Aplicarea dozării reninei în sîngele din venele renale de partea ischemiată (ipsilateral) față de partea neischemiată (controlateral), ca metodă de diagnostic a „funcționalității" stenozei și ca diagnostic „predictiv" (al rezultatului operator), impune respectarea următoarelor condiții tehnice: identificarea localizării corecte a cateterului, prin injectarea unei mici cantități de substanță de contrast și reperaj la ecran (procedeul identificării pe eșantioanele de sînge recoltate, a procentului de extracție a PAH perfuzat în cursul examenului este puțin folosit); recoltare la orificiul venelor renale (pentru trunchiul principal) sau la originea venei segmentare (pentru leziuni vasculare segmentare); la stînga se va evita cu grijă să nu se cateterizeze vărsarea venei gonadale, ce poate dilua renina, în caz de mostre din cei doi rinichi și vena cavă inferioară; prelevările renale selective să se facă foarte repede, eventual simultan, datorită fluctuațiilor mari ale reninei; atenție la erorile în dozarea ARP foarte joase. În afara acestor condiții, unii cercetători folosesc diferite procedee de stimulare a secreției de renină, prin care se accentuează diferențele: restricția prealabilă a sodiului în dietă (10 mmol/zi), timp de 36 de ore, sau administrare de hidralazină, 20 mg, sau furosemid, 20 mg i.v. (diureticul se poate administra și *per os* cu 12 ore înaintea prelevării sîngelui); administrarea de Captopril, 50 mg (oral), sau somatostasin i.v. (cercetări în curs); *tilt-test* — poziție 45°, 20 de minute, prin bascularea mesei aparatului de radiodiagnostic (Schambelan și colab., 1964; Genest și colab., 1978; Rosenthal, 1979; Perloff, Schambelan și colab., 1981; Guedon și colab., 1981 etc.). Ca regulă generală, se suprimă antihipertensivele cu 1—2 săptămîni înainte și se păstrează repaus la pat 1—2 ore înaintea recoltărilor. Recoltarea se face înainte de arteriografie renală, care poate modifica nivelul reninei.

În timp, experienţa crescîndă acumulată a atestat valoarea metodei prin rezultatele operatorii: un raport ARP vena rinichiului ischemiat/vena rinichiului controlateral peste 1,5 indică o HTA reno-vasculară „adevărată" şi succes operator în 90% din cazuri (Trembley şi colab., 1964; Genest şi colab., 1966; Strong, 1971, 1975; Amsterdam şi colab., 1967; Ernst şi colab., 1972; Laragh şi colab., 1975 etc.). Gunnels şi colab., 1976 (studiu pe 53 de bolnavi cu leziuni unilaterale ale arterei renale, din 111 hipertensivi), ajung la concluzia că „la pacienţii cu HTA reno-vasculară, la care se întîlnesc 2 anomalii: ARP sînge periferic net crescută şi o diferenţă a ARP între cele două vene renale ⩾2, succesul reducerii/normalizării tensiunii arteriale este asigurat pentru toţi".

Folosind statistica cumulativă a lui Kaufmann (1975), ce integrează rezultatele a 21 autori, plus propria sa experienţă, Stamey a sintetizat tabelul 9.13 în care prezintă evoluţia postoperatorie la hipertensivi cu şi fără „lateralizarea" raportului ARP în sîngele venos renal.

Tabelul 9.13

Evoluţia postoperatorie la hipertensivi cu şi fără „lateralizarea" raportului ARP în sîngele venos renal (după Stamey, 1976)

	Statistica cumulativă*	Datele lui Stamey	Total
Număr de bolnavi	412	56	468
Bolnavi cu „lateralizarea"** raportului ARP:			
— vindecaţi sau amelioraţi	267	24	291
— eşecuri	19	3	22
Bolnavi fără „lateralizarea" raportului ARP:			
— vindecaţi sau amelioraţi	64	24	88
— eşecuri	62	5	67

* Toţi pacienţii au fost supuşi procedeelor reparatorii sau nefrectomiei. Statistica a eliminat decesele operatorii, leziunile anatomice inclasabile şi bolnavii cu alte leziuni decît stenoza arterei renale principale.

** „lateralizarea" raportului ARP în venele renale ipsilateral/controlateral a variat în cele 21 studii între 1,4—2,5.

Din statistică rezultă şansele mult mai mari de vindecare la bolnavii cu HTA reno-vasculară, la care raportul este peste 1,5.

În cele 21 statistici, raportul ARP sînge venos rinichi ipsilateral/rinichi controlateral a variat între 1,4—2,5 (pentru Stamey un raport 2 are valoare predictivă bună). În caz de bilateralitate a leziunilor stenozante ale arterelor renale, metoda dozării ARP în venele renale este inutilizabilă. Genest şi colab. (1977) afirmă optimist că dozarea ARP în sîngele venos renal reprezintă „cel mai specific şi mai utilizat procedeu pentru diagnosticul HTA reno-vasculare adevărate şi indicaţia chirurgicală".

Cu toată valoarea sa, metoda dozării ARP în venele renale nu poate avea un credit absolut. Într-o revistă generală a literaturii de specialitate, efectuată asupra acestui subiect, am constatat că 21 autori erau în favoarea sa și 4 contra. În 5 cazuri operate — din 16 — cu 3 vindecări, am găsit creșterea raportului ARP vene renale peste 1,5 în 3 cazuri (Negoiță și colab., 1981).

Diferitele statistici pun în evidență procente cuprinse între 63—90% de posibilitate a vindecării chirurgicale, pentru un raport ARP între venele renale depășind 1,5 și o frecvență de circa 10% rezultate fals negative.

Diferența veno-arterială a reninei în rinichiul nonischemic (controlateral) este o modalitate rar folosită. În mod normal, renina din venele renale este cu 24% superioară reninei din artera renală, deci raportul V—A/A este 0,24. În caz de stenoză unilaterală a arterei renale, în rinichiul controlateral secreția de renină este complet suprimată, diferența veno-arterială fiind aproape 0; în atare situație, raportul devine 0,48 (în loc de sînge arterial renal, pentru comparație, se poate folosi sîngele din vena cavă inferioară, sub nivelul venelor renale). Vaughan și colab., 1974, consideră următoarele 3 criterii de curabilitate operatorie în HTA reno-vasculară: 1) ARP în sîngele periferic mult crescută (în raport cu excreția urinară a sodiului); 2) suprimarea secreției de renină de către rinichiul controlateral (V—A∼O); 3) un raport renină venă renală/renină arteră renală (V—A/A) mai mare decît 0,48. Folosirea acestor 3 criterii ar asigura un grad ridicat de certitudine pentru predicția vindecării operatorii.

Gradientul de presiune transstenotic se poate stabili peroperator sau prin cateterism preoperator: un gradient de presiune transstenotic ce depășește 30 mmHg oferă șanse operatorii. De avut în vedere că rezistențele din aval pot fi datorate unei nefroangioscleroze coexistînd cu stenoza arterială a trunchiului principal (Fournier, 1981).

Biopsia renală preoperatorie controlaterală ar urmări eliminarea unei arterioscleroze în rinichiul controlateral. De fapt, riscul puncției biopsie renale fiind prea mare față de modestele informații obținute, practicarea ei nu este indicată.

Înainte de a încheia, ar trebui arătat că prețul de cost al unora din aceste metode (UIV minutată, arteriografia renală, ARP în venele renale etc.), folosite în diagnosticul pozitiv al HTA reno-vasculare și în stabilirea semnificației hemodinamice, este ridicat și de aceea folosirea lor va trebui să se facă judicios, în lumina întregului tablou clinic. Tabelul 9.14. sintetizează cele mai importante date în acest scop.

Evoluția. Deoarece nu toți bolnavii se operează, evoluția lor a putut fi urmărită în timp, clinic și arteriografic. În general, progresivitatea leziunilor este mai frecventă și mai severă la bolnavii cu leziuni ateromatoase decît la cei cu displazii ale arterelor renale. Aceasta este în raport și cu vîrsta și cu prezența altor leziuni aterosclerotice extrarenale. Nivelul tensiunii arteriale diastolice decide, în mare măsură, gradul suferinței organelor „țintă“: inimă, rinichi, creier. O atenție deosebită trebuie acordată evaluării repetate, în timp, a capacității funcționale renale, apreciată cantitativ prin *clearance* de creatinină și creatinină serică. Și postoperator este necesară urmărirea bolnavilor, nu întotdeauna fiind vorba de o vindecare definitivă sau de lungă durată.

Tabelul 9.14

Criterii de diagnostic și curabilitate în HTA reno-vasculară

A. *Obișnuite*

- — anamnestic: debut sub 30 de ani (în special displaziile renale la femei), antecedente hipertensive, mai rar, durată scurtă a HTA, existența unui traumatism renal, a HTA bine tolerată, care suferă o agravare rapidă (la persoane peste 50 de ani), rezistență la medicația antihipertensivă;
- — examen fizic: tensiunea arterială diastolică ridicată, sufluri abdominale sau lombare, alte leziuni stenozante (carotide, arterele membrelor inferioare etc.);
- — paraclinice: hipokaliemie ușoară (3,0—3,8 mEq/l), alcaloză ușoară (CO$_2$—30 mEq/l), modificări ale fundului de ochi mai ușoare în raport cu creșterea tensiunii arteriale diastolice, lipsa semnelor urinare ale unei HTA renoparenchimatoase.

B. *Specifice*

- — UIV minutată: cele 6 semne (în special întîrzierea opacifierii precoce a căilor excretorii, „prea frumoasă imagine“ tardiv, diferență de lungime peste 1,5—2 cm;
- — arteriografie: evidențierea certă a leziunii (sodiu, selectivă: natură, gradul stenozei etc.);
- — dozarea ARP în sîngele periferic și raportul ARP vene renale 1,5(2), eventual după stimulare sau inhibare (probe farmacodinamice);
- — teste funcționale separate (raport Rapoport)?

Tratamentul chirurgical versus medical. De la început trebuie subliniat că tratamentul chirurgical, justificat științific, îndepărtează mecanismul presor și poate „vindeca“, prin reducerea permanentă a tensiunii arteriale la valori normale, în timp ce tratamentul medical al HTA renovasculare controlează doar valorile tensionale, obligînd la tratament continuu, însoțit de unele inconveniente eventuale, legate de medicamente. De aceea, costul operației și mortalitatea operatorie redusă trebuie puse în balanță cu servitutea tratamentului medicamentos antihipertensiv, pe viață, precum și cu riscul progresivității insuficienței renale și a complicațiilor extrarenale (coronariene, cerebro-vasculare). Ca atare, intervenția chirurgicală este de preferat, atît timp cît nu există contraindicații absolute, iar șansele operatorii apar favorabile.

Tratamentul chirurgical. În paragrafele anterioare s-au dezbătut pe larg o serie de criterii de curabilitate chirurgicală a HTA reno-vasculare. De aceea, succint, tabelul 9.15. inventariază factorii care influențează rezultatele operatorii.

Tabelul reflectă, în cea mai mare măsură, opiniile autorizate ale majorității cercetătorilor. Pentru Bürger (1981) rezultatul operator depinde doar de trei factori: etiologia stenozei, vîrsta bolnavului și leziunile secundare HTA, ARP și funcția renală jucînd un rol subordonat.

Posibilitățile chirurgicale constau în revascularizarea rinichiului (diverse procedee) sau nefrectomie. Tehnicile de revascularizare renală sînt variate, în raport cu natura, extinderea leziunii și condițiile anatomice locale (pentru leziunile distale, s-au practicat, mai recent, tehnici de microchirurgie — sub microscop — cu exteriorizarea rinichiului *ex situ* și reconstrucția arterei prin grefe autologe sau alogene, după care rinichiul este reimplantat în corp, obișnuit în pelvis). Nefrectomia este rezervată

Tabelul 9.15

Factorii care influenţează chirurgia reno-vasculară
(după Perloff D. şi Schambelan M., 1981 modificat)

Elemente favorabile	Elemente defavorabile
Displazie fibro-musculară	Leziune aterosclerotică
Leziune localizată, unilaterală a trunchiului arterei renale	Leziuni extinse, segmentare sau bilaterale
Funcţie renală normală	Funcţie renală alterată (crearance creatinină <60 ml/min)
Vîrsta mai tînără (<60 ani)	Vîrsta mai înaintată ($\geqslant 60$ ani)
Durata HTA<5 ani	Durata HTA >5 ani
Lipsa unor leziuni sau boli asociate	Prezenţa unor leziuni coronariene sau cerebro-vasculare sau boli asociate (diabet zaharat, nefropatie parenchimatoasă)
Raportul ARP vene renale $>1,5$*	Raportul ARP vene renale $<1,5$
ARP sînge periferic anormal crescută, la o dietă normală în Na (100 mEq/zi)	ARP sînge periferic normală, la o dietă normală în Na (100 mEq/zi)
Urograma minutată anormală (cele 6 semne)	Urograma minutată normală
Lărgimea cortexului renal $\geqslant 2$ cm	Lărgimea cortexului renal <2 cm
Severitatea stenozei $>50\%$ din lumenul arterei renale	Severitatea stenozei $<50\%$ din lumenul arterei renale

* După unii autori 1,7 sau chiar 2.

următoarelor situaţii: a) rinichi mic, atrofic, nefuncţional sau cu leziuni ireversibile asociate — infarct întins, tbc. pielonefrită; b) leziuni multiple ale arterei renale la bifurcaţie sau leziuni arteriale intrarenale; c) cînd revascularea nu este posibilă (sau după insuccesul ei). Grefele de venă safenă sau arteră hipogastrică sînt preferate grefei de dacron; în caz de anastomoză arterială spleno-renală splenectomia se impune.

Tehnicile mai frecvent folosite sînt (fig. 9.14) (după Heberer şi Eigler, 1976 şi Fournier, 1981):

a) dezobstrucţie directă şi plastie de recalibrare cu *patch* venos sau alloplastic (fig. 9.15 a şi 9.15. b);

b) rezecţia stenozei şi anastomoză termino-terminală;

c) reimplantarea arterei renale în aortă, direct sau prin intermediul unei proteze (dacron) sau autogrefă venoasă;

d) plastie directă a unei stenoze proximale, cu lărgirea orificiului de anastomoză printr-o incizie longitudinală;

e) anastomoză spleno-renală arterială terminolaterală;

f) anastomoză spleno-renală termino-terminală;

g) *by-pass* cu proteză alloplastică;

h) *by-pass* dublu cu stenoză bilaterală.

Rezultatele operatorii imediate (<1 an) ţin de doi factori: indicaţie chirurgicală corectă şi tehnică chirurgicală vasculară perfectă.

În această privinţă, elocvente sînt cele două mari statistici (americană şi franceză), prezentate în tabelul 9.16.

În alte statistici, mortalitatea operatorie oscilează între 2—6%, fiind mai ridicată în stenozele aterosclerotice, la vîrstnici: 14% faţă de 5%

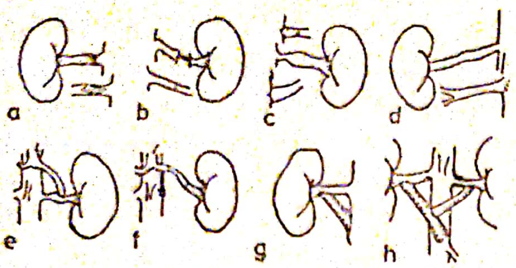


Fig. 9.14. Procedee chirurgicale de revascularizație în HTA reno-vasculară (după Haberer și Eigler, 1969).

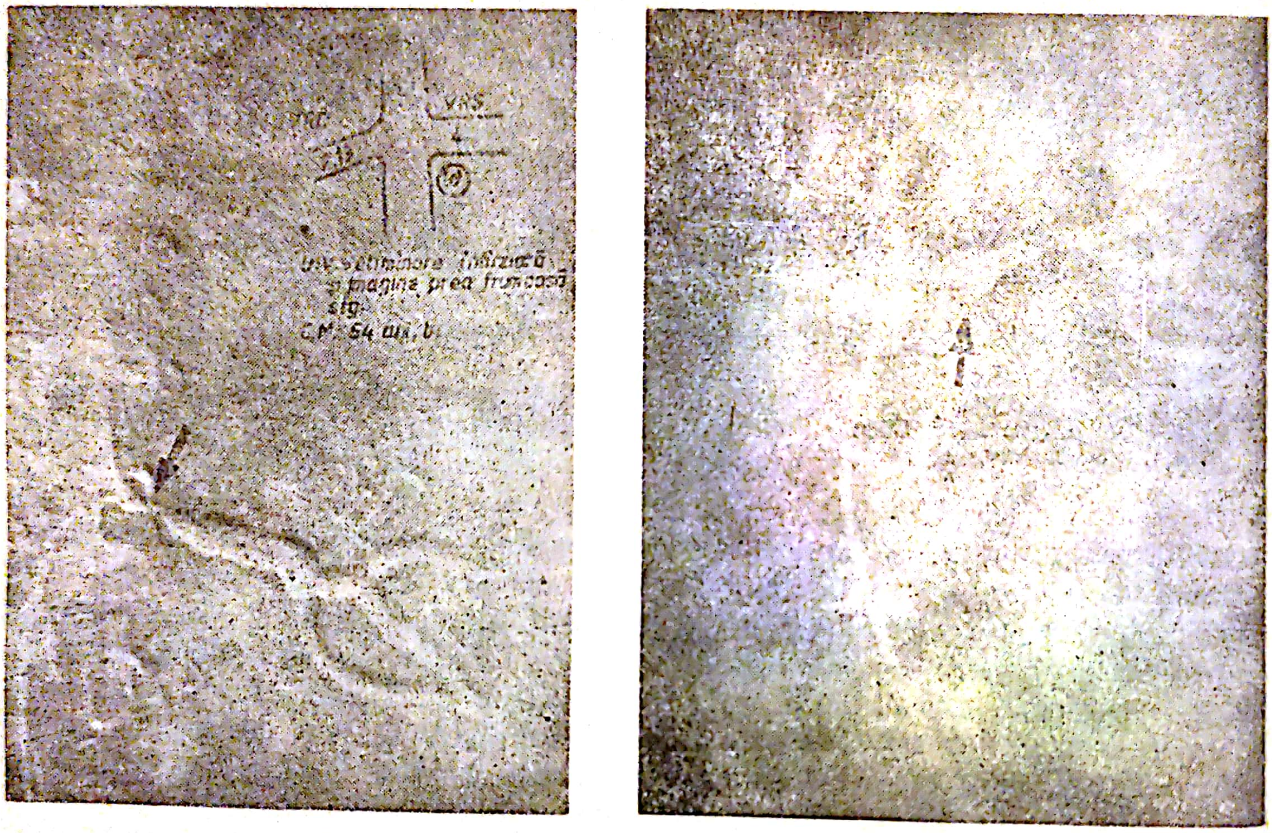


Fig. 9.15. *a*) Stenoză aterosclerotică a arterei renale stîngi, simetrică, la 1 cm de originea din aortă. În schiță, ARP în venele renale și raportul stînga/dreapta; *b*) arteriografie renală stîngă după dezobstrucție directă și plastie de recalibrare cu *patch* venos (C. M., 54 de ani, TA preoperator 240/140 mmHg și postoperator 145/85 mmHg, fără medicație, urmărire 2 ani).

Tabelul 9.16

Rezultate operatorii în HTA reno-vasculară pe termen scurt (1 an)
(după Fournier A., Vaysse J., Lacombe M., 1978)

	Număr de bolnavi	Mortalitate operatorie	Vindecări	Ameliorări	Eșecuri
Maxwell și Varady, 1976	502	5,9%	51%	15%	34%
Lacombe și Vaysse, 1978	622	1,9%	48%	52%	27%

(displazii renale, persoane tinere) în studiul cooperativ din 1972 al lui Simon și colab.

În caz de leziuni bilaterale, se recurge, în genere, la medicația antihipertensivă; dacă se decide intervenția chirurgicală, unii o execută în doi timpi (începînd cu partea mai grav ischemiată); alții preferă o reparație simultană. Cînd leziunea este izolată la un ram secundar al arterei renale, se poate executa o nefrectomie parțială, dacă revascularizarea nu este posibilă.

Toate statisticile comparative (chirurgie reno-vasculară versus antihipertensive) subliniază superioritatea tratamentului chirurgical. Statistica cu cea mai lungă perioadă de urmărire postoperatorie (pînă la 10—17 ani), cea publicată de Strong și Hunt, în 1978, oferă unele importante constatări (de notat: cele două loturi erau asemănătoare ca vîrstă, sex, rezultatele investigațiilor):

— mortalitate generală mai mare la cei tratați medical (70%) față de cei tratați chirurgical (38%);

— decesele înregistrate prin infarct de miocard acut au reprezentat un procent de 31% în lotul tratat medical și 9% în cel tratat chirurgical;

— frecvența insuficienței renale este de 4 ori mai mare la pacienții tratați medical față de cei operați (16% respectiv 4%);

— mortalitatea la distanță la cele două grupe diferă după natura leziunii:

	Medicație antihipertensivă	Chirurgie
displazii ale arterei renale	48%	12%
stenoze ateromatoase	70%	38%

În plus, o constatare generală: rezultatele favorabile la distanță (14 ani) se mențin într-un procent mai mare în cazul displaziilor decît în acel al leziunilor aterosclerotice: 82% față de 62%.

Insuficiența renală ridică probleme diferite: dacă ea este veche (suspiciune de nefroangioscleroză) se indică tratament medical; dacă ea este recentă (la o persoană sub 40 de ani și cu o vechime a HTA mai puțin de 2 ani), se vor efectua investigații aprofundate, în vederea eventualei operații (Fournier și colab., 1981).

Tratamentul medical. Shepa și colab., 1965; Dustan și colab., 1966, au demonstrat printre primii eficiența medicației antihipertensive în HTA reno-vasculară. O concluzie ulterioară generală a fost rezistența la tratament mai ales cînd HTA lua forma malignă. Folosirea curentă (din 1974) a betablocantelor a sporit succesele tratamentului medical (Zech și Pozet, 1979). Posologia și schemele de administrare sînt aceleași ca în HTA esențială. În prezent, cercetări în curs cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină (Captopril) vor stabili locul și valoarea acestora în tratament.

Din cele enunțate, se poate conchide că tratamentul conservator în HTA reno-vasculară reprezintă o alternativă valabilă pentru chirurgie, în acele cazuri în care operaţia adecvată este nerealizabilă. Şansa vindecării o prezintă numai actul chirurgical. (Dustan şi Page, 1968; Joshinaga, 1974). Perloff şi Schambelan (1981) apreciază că în centrele competente, printr-o selecţie mai bună a cazurilor şi o tehnicitate chirurgicală sporită, procentul vindecării chirurgicale în HTA reno-vasculară ajunge la 80—90% pentru displazii la tineri şi 50—75% (inclusiv doar ameliorări) la cei cu leziuni aterosclerotice şi vîrstnici. Colaborarea chirurg vascular — internist — cardiolog, este esenţială.

Angioplastia transluminală percutană, o metodă mai puţin agresivă (introdusă de Grüntzig A.), constituie o nouă modalitate terapeutică. Se foloseşte un cateter cu balonaş, introdus pe cale transfemurală, care prin umflarea balonaşului comprimă stenoza ateromatoasă sau displastică, lărgind lumenul şi ameliorînd perfuzia renală (Kuhlmann şi colab., 1980; Schwarten şi colab., 1980). Metoda este indicată în caz de imposibilitate chirurgicală, leziune localizată la orificiul sau în treimea proximală a arterei renale. Criterii ale eficacităţii intervenţiei sînt arteriografia renală, modificarea gradientului de presiune transstenotic şi modificările tensiunii arteriale. Kuhlmann şi colab. (1981), pe 32 de cazuri, comunică următoarele rezultate, după 6 luni: vindecări — 43%, ameliorări — 43% şi eşecuri — 14%, dar şi complicaţii în 20% din cazuri (ocluzia arterei dilatate, embolii la distanţă, insuficienţă renală, hemoragie subperitoneală), precum şi restenozări în 28% din cazuri. Metoda necesită încă proba timpului.

NEFROSCLEROZA

În cadrul tulburărilor vasculare arteriale intrarenale, se deosebesc două forme:

I. Nefroscleroza arteriolară benignă.

II. Nefroscleroza malignă.

NEFROSCLEROZA ARTERIOLARĂ BENIGNĂ

Nefroscleroza arteriolară benignă se întîlneşte la persoanele cu o veche HTA uşoară sau medie, trecute de 60 de ani (după Robbins, 1974, circa 3/4 din cei decedaţi după 60 de ani prezintă o atare leziune renală). Întrucît expresia clinică a nefrosclerozei benigne este HTA esenţială, tabloul clinic, complicaţiile, prognosticul şi tratamentul nu vor constitui obiectul unor prezentări speciale (v. capitolul respectiv). Aici vor fi amintite doar două aspecte: substratul morfopatologic şi rolul posibil al rinichiului în patogenia HTA esenţiale (uşoară/medie).

Morfopatologie. (Reubi, 1972; Robbins, 1974; Papper, 1963; 1978, Stein, 1979; Zosin, 1979; Hollenberg, 1980; Frünfeld, 1980; Alfreg, 1980; Dollery, 1982.)

Macroscopic. Suprafața corticală a rinichilor este fin granulară, datorită alternanței leziunilor atrofice și hipertrofice ale țesutului renal. Culoarea este palidă-cenușie, iar greutatea, normală inițial, se micșorează încet (în cîțiva ani), fără însă a ajunge la mărimea rinichiului din glomerulonefrita sau pielonefrita cronică. Pe secțiune apare o îngustare a corticalei, cu atrofie a medularei și sporirea grăsimii peribazinetale. Nefronii retractați pot da naștere la mici chisturi (diametrul < 2 mm). Inspecția atentă poate descoperi îngustarea arterelor mici și arteriolelor (aspect descris ca *pipe-stem*).

Microscopic, amprenta caracteristică o pune arterioscleroza hialină (fig. 9.16.), ce începe sub endoteliu și prinde apoi și media, cu sediu în arteriola aferentă (nu și în eferentă, ca în diabetul zaharat), în special spre capătul proximal. La electronomicroscopie, apare un material granular, dens electronic, în stratul subendotelial și medie, constituit din proteine extravazate din plasmă (consecutiv permeabilității mărite a arterelor mici, cu acumularea lor intramurală, Weiner și colab., 1965). După Robbins (1974): îngroșarea hialină ar fi urmarea îngroșării membranei bazale intimale. Îngustarea difuză a lumenului arterelor mici și arteriolelor are drept consecință atrofia ischemică a glomerulilor, a tubilor și fibroza țesutului interstițial. Glomerulii prezintă îngroșări axiale (glomeruloscleroză intercapilară difuză, diferită de glomeruloscleroza nodulară a diabeticului), care, în stadiile avansate, duce la obliterație. Atrofia tubulară este modestă, difuză. Aceste leziuni vasculare renale explică benignitatea HTA și raritatea (circa 5%), gradul redus și lenta progresivitate a insuficienței renale.

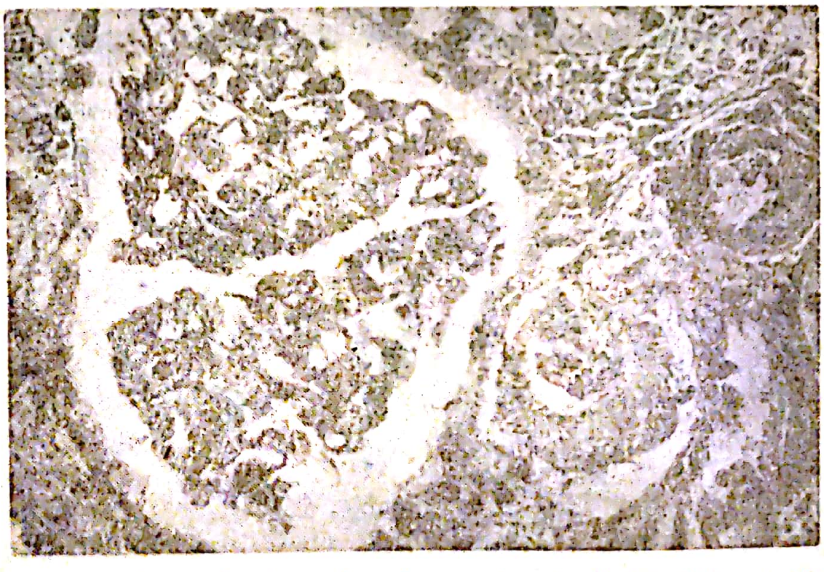


Fig. 9.16. Leziunile în nefroscleroza benignă. Modificare hialină importantă în arteriole (după S. Papper, 1978).

Patogenie. Controversa veche: HTA produce nefroscleroză arteriolară sau leziunea vasculară renală generează HTA rămîne actuală. Goldblatt, 1958, reluîndu-și ipoteza, susținea că și îngustarea/ocluzia arterelor intrarenale (întocmai ca și stenoza arterei renale principale) poate determina HTA. Se pare însă că argumente clinice, funcționale, bioptice și arteriografice (Papper, 1978; Zosin, 1979) ar pleda în favoarea ipotezei că HTA antrenează nefroscleroza benignă. Cît privește intervenția rinichiului în patogenia HTA esențiale (din nefroscleroza benignă), 3 mecanisme pot fi implicate: a) stimularea sistemului renină-angiotensină — 50—70% din cazuri au renina crescută; b) mărimea volumului lichidului extracelular (LEC) — urmare a reabsorbției tubulare mărite de Na și c) activitate depresorie renală micșorată (scăderea prostaglandinelor vasodilatatorii și a VDM).

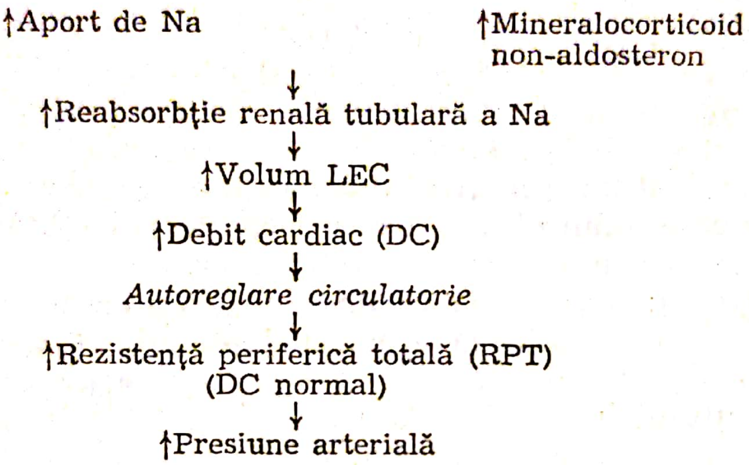

↑Aport de Na
↑Mineralocorticoid non-aldosteron
↑Reabsorbție renală tubulară a Na
↑Volum LEC
↑Debit cardiac (DC)
Autoreglare circulatorie
↑Rezistență periferică totală (RPT) (DC normal)
↑Presiune arterială

Fig. 9.17. Secvența tulburărilor în nefroscleroza benignă cu HTA.

În stadiul inițial al HTA, creșterea debitului cardiac, care, în timp, prin fenomenul de „autoreglare circulatorie" revine la normal, crescînd însă progresiv RPT (contracția arteriolară generalizată), ține de răspunsul presor exagerat la substanțele vasopresorii — angiotensină II și catecolamine — și, mai puțin de îngustarea lumenului, toate acestea în raport cu acumularea în exces a Na în miocitele arteriolelor). Existența hormonului mineralocorticoid non-aldosteron, nu este dovedită.

NEFROSCLEROZA MALIGNĂ

Terminologie. În opoziție cu nefroscleroza arteriolară benignă — în care insuficiența renală este rară, imperceptibilă adesea și lentă — nefroscleroza malignă are drept element caracteristic alterarea rapidă a funcției renale.

În practica curentă, termenii de HTA malignă și nefroscleroză malignă sînt folosiți cu un înțeles identic. De fapt, cum bine remarcă S. Papper (1963, 1978), o distincție ar trebui însă făcută între cele două noțiuni. Dacă, în genere, HTA malignă implică o evoluție rapid fatală, însoțită de edem papilar, insuficiență renală progresivă și tensiune arterială diastolică ⩾ 130 mmHg, există cazuri cu edem papilar și evoluție rapidă, dar fără insuficiență renală și fără modificări histopatologice de nefroscleroză malignă; invers, un procent variabil — 5% după Kincaid Smith și colab., 1958 și 16% după Goldving și Chasis, 1944 — de bolnavi cu evoluție fulgerătoare fatală, cu un tablou clinic de uremie și leziuni histologice de nefroscleroză malignă, nu prezintă edem papilar. De aceea, apreciază S. Papper (1978), termenul de nefroscleroză malignă trebuie rezervat leziunii histologice specifice, dar care nu se întîlnește în toate cazurile de HTA malignă (există bolnavi cu un tablou clinic asemănător, dar fără uremie sau leziune histopatologică specifică); autorul recomandă, în acele cazuri de HTA, în care insuficiența renală este pe primul plan, folosirea termenului de „fază renală accelerată a HTA", în loc de HTA malignă sau de nefroscleroză malignă.

Frecvență. În genere, se apreciază că mai puțin de 5% din hipertensivi (HTA esențială sau secundară) prezintă o „formă renală accelerată". Medicația antihipertensivă actuală a mai redus din numărul acestora.

Se pot distinge două situații: 1) nefroscleroza malignă este pură _(de novo)_, nefiind precedată de vreo altă afecțiune; 2) nefroscleroza malignă se suprapune fie pe o nefroscleroză benignă, fie pe o altă nefropatie, însoțită de HTA. Este dificil de apreciat (criterii diferite în selecția bolnavilor și încadrarea lor nosologică) cît de frecvent nefroscleroza malignă a fost precedată de o nefroscleroză arteriolară benignă; se admite un procent variind între 1—8%.

Dacă se ia în considerație criteriul histopatologic, obiectiv și precis, statistica lui Kincaid-Smith pe 24 de cazuri (1958), folosită de mulți autori arată următoarele tipuri de leziuni: 40% — nefroscleroză benignă, 21% — pielonefrită cronică, 15% — glomerulonefrită cronică și în rest o mare diversitate de boli, de la poliarterita nodoasă și sclerodermie pînă la nefropatia obstructivă unilaterală, HTA malignă postpartum și nefrită de iradiație.

Morfopatologie. Aspectele diferă după cum nefroscleroza este „pură" sau apărută pe o leziune anterioară. Astfel, de exemplu, în cazul suprapunerii pe o nefroscleroză arteriolară benignă, se găsesc combinate leziuni comune celor două forme.

Macroscopic, aspectul depinde de doi factori (Robbins, 1974): a) starea preexistentă nefrosclerozei maligne, a rinichilor; b) severitatea și durata HTA. În nefroscleroza malignă pură, rinichii îmbracă un aspect congestiv (ce poate rareori da chiar o sporire a mărimii lor) și pestriț: pe suprafața corticală (și pe secțiune) se observă cel mai adesea mici peteșii hemoragice (cît o gămălie de ac), imitînd înțepături de purice (_*flea-bitten appearence_). Ele rezultă din ruptura capilarelor și arteriolelor glomerulare și uneori pot lipsi. Evoluția rapidă a bolii nu permite atrofia rinichilor sau cicatrice pe suprafață (doar mici, arareori). În caz de nefroscleroză suprapusă pe altă nefropatie, se întîlnesc modificări caracteristice nefropatiei respective: pielonefrită, glomerulonefrită, sau nefroscleroză benignă. Aspectul pătat, pestriț, datorat în special micilor peteșii din cortexul renal poate particulariza nefroscleroza malignă. Este de notat că dintre toate formele de HTA secundară, nefroscleroza malignă nu însoțește sindromul Conn (aldosteronismul primar); unele cercetări recente, arată (rar, totuși) această posibilitate (Hollenberg, 1980).

Microscopic. Se descriu două leziuni morfopatologice majore: 1) necroza fibrinoidă a arteriolelor și 2) endarterita hiperplastică (proliferativă). Unii cercetători considerau și glomerulita necrozantă — de fapt o consecință a celor două anterior amintite — drept caracteristică (Papper, 1963).

1) Necroza fibrinoidă a arteriolelor aferente și arterelor interlobulare constă în depunerea de material amorf, granular, ce se colorează eozinofilic și care aparține fibrinei, în peretele vascular. Prin electronomicroscopie și imunofluorescență (Jones, 1975) în fibrinoid au fost puse în evidență fibrinogen, gamaglobulină, complement și albumină. Prezența gamaglobulinelor și a complementului traduce mai curînd o încorporare pasivă a proteinelor plasmatice decît expresia unui proces imunologic. Depunerea de material fibrinoid în vas duce la necroza vasului, care se rupe, de unde mici hemoragii în corticală și tubi (ceea ce explică peteșiile). Necroza fibrinoidă se poate extinde, prin arteriola aferentă nutritivă, la glomeruli.

2) Endarterita hiperplastică constă în proliferarea endotelială a fibroblaștilor, în straturi concentrice de colagen; are sediul în arterele mici interlobulare (și arcuate), dînd aspectul tipic (fig. 9.18) de „coji de ceapă" (*onion-skin* sau *onion-peel*). Țesutul conjunctiv subendotelial alterat din peretele arterial, permite extravazarea hematiilor și proteinelor, facilitînd formarea depozitelor de fibrină. Ar fi vorba de o „insuficiență a mecanismului de autoreglare a presiunii" (Dollery, 1982), în sensul că unei creșteri foarte mari a presiunii arteriale (diastolice, în special) nu îi mai poate face față o constricție adecvată a celulelor musculare netede din arteriolele mici; acestea din urmă suferă o dilatație bruscă, urmată de insudația plasmei și depunerea de fibrină. Îngroșarea concentrică hiperplastică a intimei arteriolelor duce la îngustarea considerabilă a lumenului și la modificări ischemice distal de vasele respective (uneori mici infarcte corticale), în glomeruli, tubi și interstițiu.

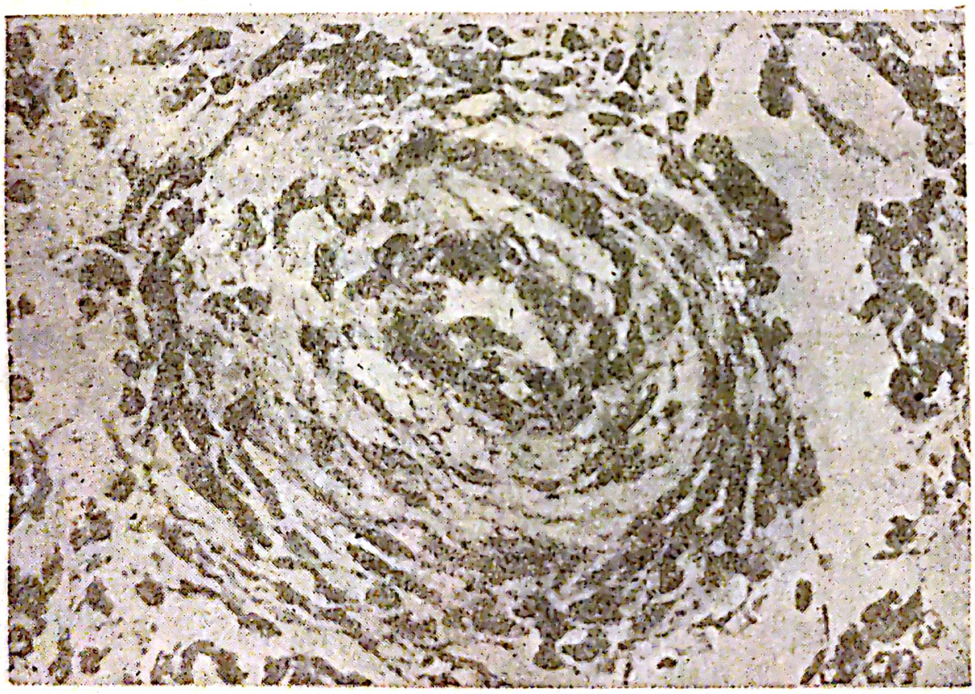


Fig. 9.18. Leziunile în nefroscleroza malignă. Endarterită proliferativă (*onionskin*). Îngroșare concentrică hiperplastică a intimei cu îngustare importantă a lumenului unei arteriole interlobulare (după S. Papper, 1978).

Modificările glomerulare combină leziunile ischemice (în unii glomeruli se găsesc leziuni trombo-embolice și hemoragice, analoge cu glomerulita necrozantă) cu cele inflamatorii (infiltrat de polinucleare modest). Porțiunea glomerulului adiacentă arteriolei aferente este în special atinsă, indicînd extinderea directă a procesului, plecînd de la arteriolă. Uneori, însă, modificările glomerulare progresează spre proliferare celulară, cu aspect în semilună și degenerescență hialină, similar glomerulonefritei. În timp ce în glomerulonefrită, leziunile inflamatorii sînt întinse, generalizate, în nefroscleroza malignă distribuția lor este parcelară, neregulată, limitată la mai puțin de 1/3 din glomeruli. Se mai notează îngroșarea membranei bazale glomerulare, hipertrofia aparatului juxtaglomerular și sporirea numărului de granule din arteriola aferentă (ceea ce, funcțional, se traduce prin secreția mărită de renină), atrofie tubulară ischemică și ușoară fibroză interstițială.

Patogenia este complexă, ca în HTA esențială (conform teoriei multifactoriale, a „mozaicului“, emisă de I. H. Page); în cele ce urmează sînt discutate numai unele particularități din nefroscleroza malignă, care pleacă de la acceptarea faptului că HTA însăși este responsabilă de declanșarea tulburărilor fiziopatologice.

HTA malignă însoțind o nefroscleroză malignă, este o formă „hiperreninemică“ în majoritatea cazurilor (cu ARP crescută). După McDonald și Schrier, 1976 (cit. Valtin, 1979) s-ar constitui un cerc vicios: tensiunea arterială crescută (esențială sau de cauză cunoscută) produce necroza fibrinoidă din arteriolele renale, care va scădea perfuzia renală și, prin aceasta, va stimula secreția de renină; renina, prin angiotensina II, va agrava HTA (retenție de sodiu și apă, insuficiență renală), dar și lezarea în continuare, pe această cale, a arteriolelor. Problema încă neprecizată este dacă angiotensina II, în afara acțiunii indirecte, posedă și o acțiune directă, vasculotoxică (fig. 9.19). Odată cercul vicios inițiat, este greu de spus dacă ARP crescută este cauza sau urmarea HTA (o dilemă care se ridică și în alte forme de HTA).

În unele cazuri, se constată nivele relativ joase de renină în raport cu secreția mărită de aldosteron (McAllister și colab., 1971); și alți cercetători au găsit creșteri ale secreției de aldosteron în HTA malignă (Laragh; Werning) (cit. Negoiță, 1975), alteori, dozările de adolesteron în corticala suprarenală arătînd cantități similare celor din aldosteronismul primar. Mai important ar fi (după Genest) raportul pregnantriol/aldosteron, care ar fi în medie 358 la martori; 104 în HTA benignă și 51 în HTA malignă (cit. Fabre, 1962).

Au mai fost incriminate încă două mecanisme:

— coagularea intravasculară diseminată (CID), argumentată prin: a) asemănarea leziunilor histopatologice ale vaselor din nefroscleroza malignă cu cele din alte condiții patologice, însoțite de CID; b) prezența depozitelor de fibrină în peretele arteriolar;

— mecanism imunologic: detectarea de imunoglobuline G și complement în peretele arteriolar.

Alți factori care ar mai interveni sînt: carența în substanțe vasodepresorii (prostaglandine, bradikinină), încărcarea cu sodiu a peretelui arteriolar.

Tablou clinic. HTA fiind elementul clinic dominant, unele simptome/semne comune (cefalee, ameţeli, jenă precordială etc.) nu vor fi discutate insistîndu-se asupra elementelor caracteristice acestei forme clinice.

Este vorba mai adesea de bărbaţi tineri (sub 40 de ani), cu paloare şi slăbire (nelegată de anorexie şi fără relaţie directă cu nivelul ureei sanguine), care au o tensiune diastolică 130 mmHg; fundul de ochi gr. III sau IV (Keith, Wagener, Barker) explică acuzele oculare ce merg pînă la ambliopie şi cecitate tranzitorie. (Nu ar fi o relaţie între gradul fundului de ochi şi creşterea presiunii). Sînt prezente de asemenea cardiomegalie (la ecran) şi hipertrofie ventriculară stîngă (ECG), cu insuficienţă cardiacă stîngă (astm cardiac, edem pulmonar acut), encefalopatie hipertensivă, cu crize de vărsături, convulsii, pareze, stare confuzională, pînă la pierderea cunoştinţei, (confuzii posibile cu tumori cerebrale). În urină se găsesc proteinurie modestă şi hematurie microscopică (în 20% din cazuri şi macroscopică), cu cilindri granuloşi sau hialini, uneori. Este caracteristică rapida, progresivă agravare a insuficienţei renale (urmărirea în dinamică a ureei, creatininei şi *clearance*-ului de creatinină). VSH este accelerat (cauză necunoscută), adesea este prezentă „microangiopatie hemolitică", definită prin: anemie, prezenţa de schizocite (fragmentate) şi de produşi de desfacere ai fibrinei, scăderea haptoglobinei cu creşterea LDH, coagulare intravasculară diseminată (testul precipitării cu alcool).

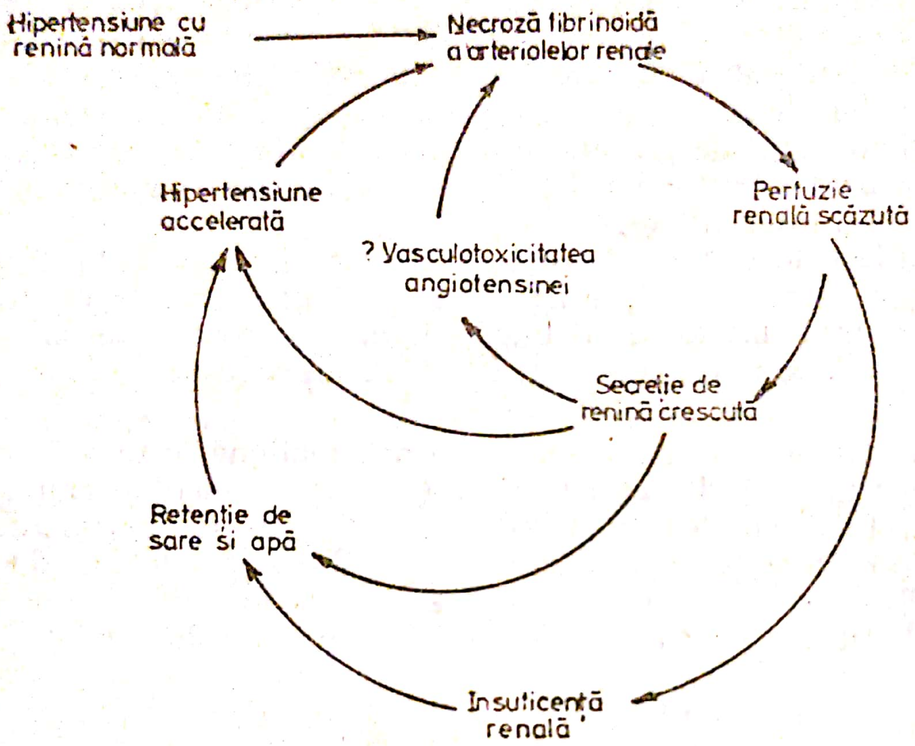

Hipertensiune cu renină normală
Necroză fibrinoidă a arteriolelor renale
Hipertensiune accelerată
Perfuzie renală scăzută
? Vasculotoxicitatea angiotensinei
Secreţie de renină crescută
Retenţie de sare şi apă
Insuficienţă renală

Fig. 9.19. Cercul vicios al HTA maligne (după McDonald K. M., 1976, modificat de Valtin H., 1979).

Insuficienţa renală influenţează mult prognosticul, chiar dacă iniţial valorile nu sînt prea mult supraliminare (de exemplu, o uree depăşind 65 mg% sau creatinină serică > 2 mg%).

Tratamentul constituie o urgenţă medicală, scăderea tensiunii fiind obiectivul principal. Cu medicaţia antihipertensivă actuală, 50% din bolnavi pot atinge o supravieţuire de 5 ani (înainte, mortalitatea la 2 ani era aproape 100%!). Alegerea şi aplicarea corectă a medicaţiei antihipertensive — doze adecvate, de obicei în asociere (betablocante, vasodilatatoare, inhibitori ai sistemului renină-angiotensină etc.), eventual hemodializă cronică, sînt condiţiile succesului terapeutic (v. tratamentul HTA).

Alte afecţiuni însoţite de o leziune vasculară renală. După cum s-a arătat în introducere, există şi alte condiţii patologice, în care se asociază o leziune vasculară, pe plan secundar. Acestea sînt rezumate în tabelul 9.17.

Tabelul 9.17

Afecţiuni însoţite de leziuni vasculare renale

Rinichiul senil arteriosclerotic — prinde trunchiul arterei renale sau arterele segmentare
Nefropatia diabetică, pe lîngă glomeruloscleroză şi pielonefrită, se asociază şi cu o nefroscleroză arteriolară *(small vessels disease)* gravă
Poliarterita nodoasă — atingerile renale (70—80%) constau în leziuni ale arterelor musculare mari, cu formare de anevrisme, sau în leziuni ale arterelor mici
Granulomatoza Wegener — aproape la fel ca în PAN
Sclerodermia — atingeri renale (40%), constînd în leziuni similare nefrosclerozei maligne, cu localizare în arterele arcuate şi arteriolele aferente
Nefropatia din sindromul hemolitic — uremic (Gasser)
Nefropatia din drepancitoză *(sickle-cell anemia)*
Nefrita de iradiaţie
Nefropatii parenchimatoase (grade variate): glomerulare, nefropatii interstiţiale şi nefropatii tubulare.

TROMBOZA VENEI RENALE

Tromboza venei renale este o afecţiune rară, afectînd de predilecţie copiii sub 1 an, la care cauza principală este hemoconcentraţia din stările cu deshidratări importante şi adulţii între 30 şi 50 de ani. Poate fi unilaterală şi mai frecvent localizată pe partea stîngă, datorită particularităţilor anatomice ale venei renale stîngi, care favorizează un grad variabil de stază (vărsare perpendiculară în vena cavă inferioară, situaţie uneori retroaortică a venei renale, drenajul venei genitale ovariene sau spermatice stîngi, cu debit important, direct în vena renală stîngă); adesea este bilaterală, asociată diverselor boli trombozante.

Etiologie. Tromboza bilaterală este, de obicei, cauzată de ascensiunea în vena cavă inferioară a unei tromboze a membrelor inferioare (Luft F. C., 1975), implicînd deci, existenţa prealabilă a trombozei venei cave inferioare, cu tabloul ei clinic. Alte cauze pot fi: invazia venei renale cu punct de plecare hipernefromul, compresiuni extrinseci prin tumori sau adenopatii retroperitoneale metastatice, la nivelul axului celiac, traumatisme abdominale, pericardită constrictivă. La adult, tromboza venei renale poate apare și ca o complicație terminală a unei nefropatii, consecutiv reducerii fluxului sanguin renal, așa cum se întîmplă în: necroza papilară, amiloidoza renală (F. H. Epstein, 1980).

După Humphreys M. H., cauzele trombozei venei renale pot fi analizate, luîndu-se ca factor comun elementul circulator și anume: coagulabilitatea și fluxul sanguin; autorul folosește clasificarea prezentată în tabelul 9.18.

Tabelul 9.18

Cauzele trombozei de venă renală
(după Humphreys M. H., 1980)

I. Tromboza primară a venei renale (în prezența unei stări de hipercoagulabilitate)
  a) asociată sindromului nefrotic
  b) asociată sarcinii sau consecutiv consumului de anticoncepționale orale
  c) la pacienții cu carcinom
  d) la copii cu deshidratare sau infecții
  e) asociată administrării de steroizi
II. Tromboza venei renale prin afectarea fluxului sanguin renal
  a) cauze extrinseci:
    — anevrismul de aortă
    — adenopatii paraaortice
  b) cauze intrinseci (invazia venei renale prin carcinom renal)
  c) traumatisme

Referitor la etiologie, mai sînt de subliniat cîteva aspecte: posibilitatea flebotrombozei renale paraneoplazice (în cadrul evoluției unui cancer la distanță), apariția trombozei venei renale după administrări intempestive de diuretice mercuriale saluretice, ca și în urma tratamentului sindromului nefrotic cu diuretice și corticoizi, existența a numeroase boli favorizante ale trombozei (insuficiența cardiacă, infarctul miocardic, tulburări de ritm, infecții), apariția trombozei venei renale ca o complicație în evoluția amiloidozei, nefropatiilor glomerulare, poliarteritei nodoase, în mielom, glomeruloscleroza diabetică, sau după eforturi fizice violente. Sindromul nefrotic poate apare în tromboza venei renale, dar poate fi și cauza apariției trombozei. Au fost descrise, de asemenea, tromboze ale venei renale la copiii cu cardiopatii congenitale, probabil consecință a deshidratării și hiperosmolarității, ce apar după explorarea angiografică a leziunilor cardiace.

Patogenia rămîne în multe cazuri neclară. Tromboza venei renale consecutivă accidentelor, traumatismul chirurgical sau produsă prin obstrucția fluxului sanguin renal poate fi considerată ca un rezultat al modificărilor fizice în circulația venoasă și al stazei. Patogenia trombozei venei renale în condiții de hipercoagulabilitate rămîne însă, în continuare obscură. Majoritatea cazurilor comunicate sînt cele apărute în două situații clinice separate: la pacienții cu sindrom nefrotic și la copiii cu deshidratare prin pierdere de lichide prin tractul gastro-intestinal, dar fără afectarea renală intrinsecă. Trombocitopenia observată în multe cazuri, sugerează posibilitatea apariţiei unei coagulopatii generalizate (coagulare intravasculară).

Vena renală poate fi afectată prin creşterea concentraţiei factorilor coagulării în circulaţia postglomerulară, secundară reducerii filtratului glomerular prin scăderea fluxului sanguin renal, produsă de asocierea depleţiei volumetrice şi hemoconcentraţiei, prin factor unic local, pînă în prezent neprecizat (Humphreys M. H., 1981). În sindromul nefrotic, patogenia trombozei de venă renală este încă subiect de controversă. Prezenţa leziunilor membranoase (de glomerulită extramembranoasă), evidenţierea în imunofluorescenţă a depozitelor de imunoglobuline G şi M şi de complement, de-a lungul membranei bazale glomerulare sugerează existenţa unui mecanism imun. Este de asemenea cunoscută hipercoagulabilitatea existentă în sindromul nefrotic (creşterea numărului de trombocite, a fibrinogenului, a factorilor V, VIII şi IX) (Kendall A. G., 1971. Rezumînd, patogenia trombozei de venă renală poate fi explicată prin participarea a trei factori (izolaţi sau asociaţi): 1) factori locali (obstrucţia fluxului sanguin renal şi stază); 2) mecanisme imune; 3) hipercoagulabilitate (prin mecanisme diferite la copil şi adulţi) şi/sau coagulare intravasculară diseminată.

Morfopatologie. Leziunile venoase sînt, în ordinea frecvenţei, localizate la: vena principală, micile colaterale, marile colaterale, venele intrinseci. Adesea, există tromboze asociate ale venelor extrarenale (vena cavă inferioară, venele ovariene, venele pulmonare, sinusul venos cerebral, vena portă, splenică, suprarenală).

Modificările parenchimului renal depind de sediul trombozei în sistemul venos renal şi de prezenţa sau absenţa infecţiei intratrombus. Ocluzia venei renale duce la necroză totală, cu infiltraţie hemoragică în rinichi şi în atmosfera perirenală. Rinichiul este mărit, violaceu, cu echimoze subcapsulare.

Tabloul clinic diferă după modul de instalare a trombozei: acut sau cronic, complet sau incomplet, unilateral sau bilateral.

La debut, pot exista dureri lombare sau lombo-abdominale, ce mimează o colică renală, însoţite de stare subfebrilă sau febră. La bolnavii cu risc crescut de tromboză cum sînt cei cu sindrom nefrotic, cheia diagnosticului o constituie creşterea bruscă a proteinuriei, însoţită de diminuarea semnificativă a *clearance*-ului creatininei.

În forma acută, tabloul clinic este asemănător cu insuficienţa renală acută în urma instalării unui infarct venos renal (stare de şoc, dureri lombare, febră, oligurie sau anurie ireversibilă, hematurie, proteinurie şi creşterea retenţiei azotate, lezcocutoză). Evoluţia este, adesea, spre exitus; în formele unilaterale, bolnavul poate supravieţui, cu preţul atrofiei rinichiului afectat.

În forma cronică, obstrucţia venoasă este parţială, iar tabloul clinic şi cel biologic este cel al sindromului nefrotic (pur sau impur).

Examenul fizic poate evidenţia o mărire de volum a unuia sau ambilor rinichi, cu sensibilitate la percuţia lojelor renale (manevra Giordano).

Examenele paraclinice explorează elementele clasice: biologic, radiologic şi histologic:

a) aspectul biologic al trombozei venei renale nu diferă cu nimic de cel al sindromului nefrotic (pur sau impur);

b) explorarea radiologică foloseşte următoarele metode (Hipona F. A., 1966):

— radiografia renală pe gol: poate arăta o mărire uni- sau bilaterală a rinichilor;

— urografia intravenoasă: poate obiectiva existenţa unui rinichi mut sau o insuficienţă a excreţiei de partea afectată;

— cavografia inferioară, în flux liber: necesară pentru confirmarea sau nu a unei tromboze a venei cave inferioare (Janower M., 1965; Holdberg H. S., 1967);

— flebografia renală selectivă (ce se efectuează numai cînd vena cavă este liberă): precizează caracterul (uni- sau bilateral), întinderea şi existenţa sau nu a circulaţiei colaterale (fig. 9.20).

c) examenul histologic al biopsiei renale: este dominat de edemul interstiţial şi leziunile tubulo-interstiţiale. Deşi glomerulii sînt normali, în numeroase cazuri se evidenţiază leziuni de glomerulită extramembranoasă (Zosin, C., 1970).

Diagnostic diferenţial. Dat fiind aspectul destul de polimorf clinic, diagnosticul diferenţial pune în discuţie în formele acute, cauzele colicii nefrotice, iar în formele cronice vor trebui diferenţiate sindroamele nefrotice primitive de cele secundare. De asemenea, vor intra frecvent în discuţie: poliarterita nodoasă, abcesul perinefretic, cancerul renal, tromboza arterei renale.

Fig. 9.20. Flebografie renală selectivă dreaptă. Tromboză a venei renale la 2 cm de vărsarea în vena cavă inferioară, într-un cancer renal drept (V. N., 60 de ani, verificat operator).

Evoluţia, în formele acute, este rapidă iar prognosticul în genere infaust. Variabilitatea cunoscută a evoluţiei sindromului nefrotic, din formele cronice se însoţeşte de obicei, în stadiile tardive, de apariţia insuficienţei renale. Evoluţia trombozei venei renale poate fi agravată de embolismul pulmonar (uneori mortal) şi de episoade de tromboflebită.

Tratament. Există două metode de tratament ce pot fi luate în discuţie: a) tratamentul medical, bazat pe medicaţia anticoagulantă şi b) tratamentul chirurgical, axat pe trombectomie (cu sau fără anticoagulante).

Corticoterapia reprezintă o contraindicaţie absolută. Sindromul nefrotic apărut poate fi tratat simptomatic (dietă, diuretice).

Terapia anticoagulantă de lungă durată asigură o evoluţie mai lungă (Appel G. B., 1976; Llach F., 1977), fiind uneori comunicate cazuri în care s-a produs liza trombozei sau recanalizarea acesteia (Balavanian M. B., 1973).

Dezobstrucţia chirurgicală (trombectomia) trebuie să ţină seama de bilateralitatea leziunilor şi de riscul de a distruge circulaţia colaterală. Sînt, de asemenea, menţionate, în literatură, vindecări definitive consecutive actului chirurgical.

10

NEFRITE CRONICE EREDITARE

Definiție și istoric. Nefrita cronică ereditară este o nefropatie difuză, nonchistică, ereditară, cu apariție în familii, manifestată cel mai precoce prin hematurie și cu evoluție de obicei progresivă spre insuficiență renală, cu precădere la sexul masculin. Este cunoscută sub denumirea de sindrom Alport și se asociază cu surditate și, uneori, atingere oculară.

Primele cazuri de nefrită în familii sînt descrise încă din 1873. Guthrie, în 1902, găsește o familie britanică la care mai mulți membri prezentau o hematurie recidivantă, iar în 1923, Hurst, studiind o altă familie, arată în plus apariția insuficienței renale progresive la unii din membrii familiei, cu evoluție mai severă la bărbați, și propune denumirea de nefrită cronică ereditară. În 1927, Alport (1) subliniază asocierea cu surditate, iar în 1956 Sohar descrie și simptome oculare asociate atingerii renale și surdității. Nefropatia se asociază cu tulburarea auditivă la 56% din bărbații și 24% din femeile afectate.

Incidență. Numărul cazurilor raportate în lume a crescut foarte mult în ultimii ani, azi fiind citate peste 100 de familii cu nefrită ereditară. Cazurile descrise nu prezintă nici o particularitate de rasă. Nefrita ereditară este afecțiunea cel mai frecvent diagnosticată pornind de la o hematurie și, mai rar, de la surditate, la copii între 6 luni și 13 ani. Și la noi în țară a fost descrisă această afecțiune, de exemplu la peste 10 membri ai unei familii din localitățile Novaci, Baia de Fier, Polovraci (V. Pompilian).

Transmitere genetică. Modul de transmitere genetică a nefritei cronice ereditare nu este încă suficient de bine cunoscut. Apariția bolii în mai multe generații succesive și la ambele sexe pledează în favoarea unei transmiteri autosomal dominante. O serie de alte date, însă, ridică probleme. Astfel, bărbații sînt mai sever afectați, dar boala pare a fi transmisă mai frecvent de femeile purtătoare ale tarei. Bărbații afectați nu transmit boala la băieți, ci la fete, pe cînd femeile bolnave transmit tara 50% la băieți și 50% la fete, ducînd la o preponderență a femeilor afectate (după unele studii de 2/1) (2). Din aceste motive s-au sugerat mai multe sisteme de transmitere: transmiterea parțial legată de sex, segregare preferențială a genei autosomale responsabile cu cromozomul X la băieți, dobîndire autosomal dominantă cu o genă legată de cromozomul

X, ducînd la scăderea penetranţei şi expresivităţii, morţi fetale în procent crescut la băieţii afectaţi.

Demonstrarea că nefrita ereditară, cel puţin în unele familii, este X-linkată, ajută la explicarea diferenţei de expresie a bolii la cele două sexe.

După ipoteza lui Lyon, precoce în viaţa embrionară, un cromozom X din fiecare celulă e inactivat în mod aleator şi ireversibil. De aceea, fiecare heterozigotă pentru gena X-linkată este, în esenţă, un mozaic pentru această genă. Ea are două linii celulare somatice, una care poartă gena mutantă şi alta care este lipsită de această genă. Gradul la care o trăsătură X-linkată este exprimată depinde de proporţia de celule somatice ce poartă gena mutantă. Bărbaţii au doar un singur cromozom X identic în toate celulele somatice şi manifestă deplin caracterele determinate de acest cromozom. Aplicînd aceste date în nefrita ereditară femeile heterozigote vor avea un procent diferit de celule somatice afectate/neafectate, incluzînd şi pe cele ale ţesutului renal. În majoritatea cazurilor, numărul de celule renale neafectate va fi adecvat pentru o funcţie renală normală. La un număr mic de femei, procentul de celule afectate/neafectate, determinat aleator, va fi crescut, ducînd la insuficienţă renală, pe cînd altele vor avea un raport mic, cu puţine, sau de loc, semne clinice de nefrită, dar vor transmite şi ele tulburarea la 50% din copii. La bărbaţii cu cromozom X-linkat afectat, toate celulele somatice vor fi determinate de cromozomul anormal, iar boala va avea maximum de expresie (3).

Altă ipoteză de transmitere este că autosomul purtător de tară ar putea, la femei, în cursul meiozei să pătrundă mai de grabă în gamet, decît în corpusculul polar.

Observaţia că femeile minim afectate, asimptomatice, au aceleaşi modificări ultrastructurale ale membranei bazale glomerulare, ca şi bărbaţii sever afectaţi, sugerează (în cazul admiterii acesteia ca anomalie morfologică de bază) că distribuţia între sexe poate fi influenţată şi de factori negenetici (de exemplu, hormonali sau alţi factori legaţi de sex).

Din studiul familiilor cunoscute cu diagnostic de nefrită ereditară s-a evidenţiat marea lor heterogenitate genetică, problema neputînd fi rezolvată pînă ce nu vor fi găsite criterii mai precise de depistare în pedigriuri mari.

Morfopatologie. Aspectul leziunilor renale este variabil şi, în mare măsură, dependent de stadiul de evoluţie a bolii (4).

Iniţial, rinichii sînt puţin modificaţi, cu leziuni glomerulare minime, nespecifice: de exemplu, hiperplazie mezangială focală sau îngroşare localizată a capilarului glomerular. Leziunile tubulare sînt şi ele minime: cîţiva tubi atrofici, adesea cu cilindri hematici în interior.

În evoluţie, către stadiile finale, macroscopic, rinichii apar mici, simetric afectaţi, palizi, fin granulaţi. Pe secţiune sagitală, se observă subţierea importantă a cortexului, ce pierde structura sa normală, cu striuri lipidice liniare.

Pentru aceste stadii, leziunea microscopică este de „nefropatie mixtă“, cu atingere glomerulară primitivă şi alterare interstiţială inflamatorie, asociate unei atrofii tubulare. Leziunea glomerulară poate fi reprezentată de: hialinoză intercapilară neregulată, sinechii între unele anse capilare sau cu capsula Bowman. Această hialinoză se asociază cu hipercelularitate capilară minimă și o subțiere a pereților capilari. Leziunile glomerulare pot fi focale sau difuze. Îngroșarea capsulară și fibroza periglomerulară duc, în final, la fibroză corticală și atrofie tubulară.

Leziunile tubulare, frecvente și precoce, adesea fără legătură cu discreția atingerii glomerulare, pot fi discrete sau intense. Se notează subțierea pereților tubulari și infiltrarea lipidică a epiteliului. Asociate leziunilor tubulare se găsesc și o fibroză interstițială, mai mult sau mai puțin intensă, infiltrate celulare inflamatorii, resturi de celule epiteliale. Se descrie de asemenea prezența în interstițiu a unor celule mononucleare poliedrice, cu citoplasma vacuolizată, denumite celule spumoase. Ele conțin colesterol, lipide neutre și fosfolipide. Sînt localizate difuz, dar mai ales la nivelul joncțiunii cortico-medulare. Prezența lor este nespecifică nefritei ereditare, putînd apare în cursul unui număr mare de boli renale, mai ales în cursul proteinuriilor importante și prelungite. Imunofluorescența nu arată, de obicei, nici o localizare specifică de imunoglobuline. În schimb, la nivelul anselor capilare s-au găsit depozite de complemet (C3).

Microdisecția nefronilor a arătat că tubii colectori se divid foarte puțin, avînd pe alocuri mici diverticuli, iar tubii distali erau anormal de subțiri, comparativ cu segmentele proximale ce sînt doar minim afectate. Aceste date sugerează că nefrita ereditară ar putea fi secundară anomaliei tubulare, dar cum ea poate da leziunea glomerulară este neclară problema atingerii primare, glomerulare sau tubulare, aceasta rămînînd încă de stabilit.

Studiile ultrastructurale (5) par să susțină o anomalie a membranei bazale glomerulare. Observată la microscopul electronic, se prezintă normal, ca o lamă unică electronodensă. La unii bolnavi cu nefrită ereditară. această lamă este împărțită în mai multe fîșii transversale, cu spații clare între ele. Leziunea poate să nu fie caracteristică, modificări oarecum similare se pot observa și în sindromul nefrotic idiopatic cu scleroză glomerulară segmentară, cît și în alte forme de nefrită. Totuși, leziunea tipică, cu membrana bazală lamelată conținînd numeroase granulații electronodense, pare a fi caracteristică nefritei cronice ereditare. Nu se constată obligatoriu în toate cazurile, subliniind în plus marea heterogenicitate genetică, dar, atunci cînd este prezentă, se găsește la toți membrii afectați ai familiei (6). O leziune similară și uneori mai pregnantă se observă în membrana bazală tubulară (îngroșare, lamelare și aspect granulat). Majoritatea membranelor bazale conțin numeroase picături de lipide și macrofage spumoase în țesutul interstițial adiacent, realizate prin imbibiție cu aceste lipide. S-a sugerat o anomalie în structura membranelor bazale, posibil un deficit în sinteza de colagen bogat în cisteină, la nivelul glomerulului, cristalinului și poate a organului Corti. În acest context evidențierea de constituienți anormali ai membranei bazale în urină (pe imunoelectroforeză dînd o linie de precipitare în zona beta) ar putea constitui un test util în diagnostic.

Tablou clinic. Debutul bolii poate fi precoce, chiar din primele luni de viață. Inițial singurul simptom poate fi o slăbiciune intensă, fatigabilitate, scădere ponderală.

Hematuria este manifestarea cea mai frecventă, fiind citată în peste 80% din cazuri. În general este microscopică, în perioadele de exacerbare putînd fi macroscopică. Exacerbările sînt provocate adesea după infecţii streptococice sau alte infecţii ale tractului aerian superior, cît şi de orice alt tip de agresiune. Hematuria, în general episodică, işi are debutul în copilărie, odată cu primele manifestări. Rar, însă, este suficient de masivă pentru a da la debut colică. Fiind cea mai frecventă dintre manifestările renale, constituie un util test de depistare în familiile atinse sau la suspecţi. Hematuria se însoţeşte de prezenţa în sedimentul urinar a cilindrilor hematici, ce susţin originea glomerulară a acesteia (8).

Proteinuria, de obicei absentă sau minimă la debutul afecţiunii, este variabilă în cursul evoluţiei, putînd creşte, în cazul agravării bolii, pînă la un veritabil sindrom nefrotic. În general, nu apare decît în prezenţa hematuriei. La femei poate creşte tranzitoriu în sarcină. Alte manifestări renale se pot foarte bine asemăna cu cele din glomerulonefrita acută poststreptococică tipică: edeme, uşoară oligurie şi azotemie. Hipertensiunea arterială apare relativ rar asociată. Ocazional s-a găsit hipercolesterolemie, hiperlipemie în absenţa sindromului nefrotic, sau o aminoacidurie variabilă şi nespecifică. Uneori, se supraadaugă fenomene de infecţie urinară, cu apariţia piuriei. În aceste episoade, după ce trec alte semne, doar hematuria persistă sau va reapare, în evoluţia bolnavului putînd astfel apare crize recurente de piurie, cilindrurie, disurie (9, 10).

Crizele nu se asociază cu scăderi ale complementului seric (C3).

În finalul evoluţiei, apar semnele obişnuite ale insuficienţei renale cronice.

Atingerea auditivă poate apare alături de afectarea renală sau ca aspect izolat. Frecvenţa atingerii auditive variază după fratriile examinate între 0—100% (în medie 35% din cazurile publicate). Ea poate fi absentă într-o generaţie şi să apară ulterior. Vîrsta cea mai mică de diagnostic este de doi ani (efectuarea audiogramei necesită cooperare). 50% dintre bolnavi sînt diagnosticaţi între 6 şi 10 ani, iar 70% înainte de 15 ani. Forma clinică evidentă apare doar la bărbaţii uremici. La femei, în general, surditatea se poate recunoaşte doar după audiogramă. Surditatea frecvent numită „nervoasă“ este de fapt o surditate de percepţie. Poate fi asimetrică sau chiar unilaterală. Curba audiometrică este, în general scăzută la sunete acute. Pentru sunete grave (250—500 Hz) pierderea auditivă este de 20—40 dB şi de 40—60 dB pentru sunete acute (2 048—4 096 Hz). Bolnavul resimte mai mult sau mai puţin o jenă după gradul de afectare a zonei conversaţionale (1 024 Hz). Unii păstrează toată viaţa o atingere auditivă latentă (manifestată doar pe audiogramă). Afectarea se poate agrava, după unii autori în puseele de hematurie, antrenînd progresiv surditate totală. În cursul evoluţiei, la unii bolnavi se poate găsi şi surditate de transmisie, sugerîndu-se că anomalia poate predispune la otite medii, care să implice acest tip de surditate. Atingerea auditivă nu se asociază cu atingerea vestibulară. Locul exact al atingerii auditive nu se cunoaşte. S-a descris o degenerescenţă a ganglionului spiral Corti. Alţi autori evidenţiază o alterare neuronală. Alte ipoteze presupun o degenerare a organului Corti, o degenerare a striei vasculare sau o absenţă a membranei *tectoria*. În general, leziunea se aseamănă cu cea provocată de zgomote, raze X şi antibiotice ototoxice (11).

Atingerea oculară, după unii autori, ar apărea în 5% din cazurile publicate și nu este întotdeauna asociată cu surditate nervoasă. Prezența acestei anomalii a fost descrisă mai mult la bărbați. Sînt prezente diferite modificări ale cristalinului: de formă (nistagmus congenital, miopie, microsferofachie, *lenticonus* anterior) sau de transparență (cataractă) (12).

Anomalia trombocitară este uneori asociată nefropatiei și se caracterizează prin trombopenie cu trombocite gigante, cu ultrastructură anormală, cu defect de adezivitate, iar timpul de sîngerare este prelungit. Au fost citate și anomalii de agregare sub adrenalină și defecte de eliberare a factorului 3 plachetar. Prezența anomaliei la femei coincide cu o atingere renală severă (13, 14, 15).

Forme clinice. Forma clasică de nefrită ereditară este, de fapt, nefrita ereditară progresivă cu surditate neuro-senzitivă, sindrom Alport.

Nu toți bolnavii cu forme ereditare de hematurie fac în evoluție insuficiență renală prin afectare renală progresivă. Cazurile de hematurie familiară benignă tind să aibă hematurie persistentă sau au exacerbări periodice. Multe asemenea cazuri, urmărite îndelung, n-au prezentat modificări ale funcției renale, iar altele doar manifestări minime. Nu se asociază cu surditate. Boala clinică este probabil heterogenă genetic (în majoritate transmisă autosomal dominant, alteori recesiv). Diferențierea de nefrita ereditară progresivă, deși importantă pentru prognostic, este dificilă clinic și morfopatologic. Biopsiile renale au arătat leziuni de glomerulonefrită proliferativă sau leziuni glomerulare minime. Studii ultrastructurale ar putea face diferențierea, observîndu-se subțiere marcată a membranei bazale, cu dispariția laminei densa în cîteva locuri.

Diagnosticul de nefrită ereditară este un diagnostic complex, îmbinînd datele examenului clinic cu ancheta familială. El trebuie luat în considerație în fața oricărui copil cu hematurie recidivantă, la care biopsia renală, cu examinare la microscopul electronic, arată aspecte compatibile cu diagnosticul de nefrită cronică ereditară.

Examenul imunopatologic este negativ.

La toți membrii familiei se practică un examen sumar de urină, apoi, în caz de suspiciune, se practică în plus audiometria la toți pacienții destul de în vîrstă pentru a coopera la acest examen.

Diagnosticul diferențial se face cu toate hematuriile prezente la copil. În mod special nefrita ereditară trebuie diferențiată de alte afecțiuni genetice care se asociază cu nefrită. Astfel, au fost descrise mai multe anomalii moștenite, nerenale, asociate cu nefrită. Cel mai frecvent a fost găsită asociată hiperprolinemia, dar, după unele date, se pare că cele două anomalii sînt separate genetic, fiind doar coincidente. Manifestarea clinică de bază este tot hematuria, bolnavii putînd prezenta și surditate nervoasă. Este prezentă prolinuria, hidroxiprolinuria și glicinuria. Leziunea este situată în acest caz la nivelul căilor urinare. Alte boli coincidente sînt reprezentate de: anomalii neurologice familiale, miopatie familială (atrofie musculară peronieră — boala Charcot-Marie Tooth). anomalii trombocitare familiale, ihtioza familială. În fiecare dintre aceste afecțiuni, atingerea renală este sub forma nefritei ereditare. Uneori s-au asociat și anomalii externe: pinteni iliaci, modificări cutanate.

O nefrită difuză apare la 30—40% din bolnavii cu *sindromul unghie-rotulă*, care se caracterizează prin unghii hipoplastice și distrofice, rotule hipoplastice sau absente, capete radiale anormal dezvoltate, cu limitarea mişcărilor în articulaţia cotului, pinteni iliaci posteriori, uneori pigmentare anormală a irisului. Transmiterea se face autosomal dominant, iar anomalia este legată de locusul genic pentru grupul sanguin ABO. Afecţiunea renală se depistează prin prezenţa proteinuriei, ce poate merge uneori pînă la sindrom nefrotic, la care se poate asocia şi hipertensiune arterială. Aproximativ 25% dintre bolnavii cu afectare renală fac insuficienţă renală. Biopsii renale precoce pot indica doar îngroşarea membranei bazale glomerulare. Scleroza glomerulară progresivă cu atrofie tubulară şi fibroza corticalei reprezintă aspecte tipice de nefrită cronică. În microscopia electronică se observă îngroşarea membranei bazale, cu arii de transparenţă, care conţine fibre colagene anormale. Deşi se pare că şi în acest caz ar exista tot o afectare de structură a colagenului din compoziţia membranei bazale, nu există nici o relaţie genetică cu sindromul Alport.

Acro-osteoliza ereditară reprezintă o asociere a hipertensiunii arteriale severe cu anomalia renală; se transmite autosomal dominant. Precoce, se găseşte proteinurie minimă, leucociturie şi hematurie microscopică. Leziunea progresează spre insuficienţă renală, cu atrofie tubulară severă, fibroză corticală, scleroză vasculară severă şi involuţie glomerulară. A fost caracterizată ca glomerulonefrită, dar multe din anomalii par a fi ischemice, poate datorită bolii vasculare hipertensive. Patogenia nefropatiei nu este încă cunoscută şi nici nu se ştie dacă există o leziune glomerulară independentă.

Anemia megaloblastică juvenilă cu malabsorbţie selectivă de vitamină B_{12} şi secreţie adecvată de factor intrinsec se asociază frecvent cu proteinurie încă de la debutul anemiei, dar persistînd şi după corecţia acesteia. Studii ocazionale ale funcţiei renale au constatat o aminoacidurie nespecifică, fără afectare renală progresivă.

O formă de *nefroză congenitală* a fost descrisă de autorii finlandezi cu transmitere autosomal recesivă. Boala începe la nou-născut şi de aceea este diferenţiabilă de nefroza nongenetică ce apare în prima copilărie. La mamă sînt prezente o placentă mare şi, frecvent, manifestări de toxemie gravidică.

Evoluţie, complicaţii, prognostic. Evoluţia este variabilă după sex, cît şi după familia examinată. Bărbaţii fac, în general, forme grave de boală, cu evoluţie spre insuficienţă renală; astfel aproximativ 40% mor între 15—25 de ani şi doar foarte puţini ating vîrsta de 40 de ani. Femeile, numeric mai mult afectate, fac forme subclinice sau uşoare de boală (uneori manifestată doar prin episoade de hematurie în perioadele de stress, de exemplu în cursul sarcinii). Există şi excepţii, fiind citate cazuri de femei cu insuficienţă renală din copilărie, precum şi bărbaţi cu forme benigne.

Atît afecţiunea renală, cît şi surditatea sînt progresive, încît ambele se observă frecvent asociate la bolnavii mai în vîrstă.

Surditatea este estimată a fi prezentă în jumătate din cazurile de nefrită ereditară şi insuficienţă renală.

Evoluţia este inexorabil către exitus prin uremie. În general, mortalitatea este mai mare la cei care au şi afectare auditivă importantă. În cazul prezenței unor leziuni tipice la microscopul electronic, prognosticul este mai sever.

Tratament. Nu există o terapie care să poată opri cursul progresiv al bolii. Bolnavii și familiile lor trebuie să primească sfaturi genetice.

Orice formă de infecție urinară va fi atent căutată și tratată. În cazul apariției semnelor de insuficiență renală, se indică terapia adresată acesteia: tratament nespecific, epurare extrarenală sau transplant renal.

Afectarea auditivă nu poate fi corectată prin proteze, tulburarea fiind de percepție.

BIBLIOGRAFIE

1. BERNSTEIN J. — Hereditary Nephritis. În: A. Rudolf, Pediatrics, Appleton Century Crofts, New York, 1977, 105—127.
2. ROYER P. — Les nephropaties héréditaires, *Arch. Franç. Ped.*, 1970, 27, 3, 293—317.
3. O'NEILL W., ATKIN C., BLOOMER A. — Hereditary Nephritis, *Ann. Int. Med.*, 1978, 88, 177—188.
4. PERKOFF G. — The Hereditary Renal Diseases, *New Engl. J. Med.*, 1969, 277, 2, 79.
5. BEATHARD G., GRANHOLM N. — Developpment of the Characteristic Ultrastructural Lesion of Hereditary Nephritis During the Course of the Disease, *Amer. J. Med.*, 1977, 62, 751—756.
6. SPEAR G., SLUSSER R. — Alport's Syndrom, *Amer. J. Path.*, 1972, 69, 2, 213—224.
7. LUBEC G., BALZAR E., NEISSENBACHER G., SYRÉ G. — Urinary excretion of glomerular basement membrane antigens in Alport's syndrome, *Arch. Dis. Child.*, 1978, 53, 401—406.
8. VIGY M. — Les nephropaties héréditaires, *Conc. Med.*, 1970, 1 1419.
9. ARNOTT E. J., CRAWFIND M., TOGLÜLL P. J. — Anterior lenticonas and Alport's syndrome, *Brit. J. Ophtal.*, 1965, 50, 399.
10. PERKOFF G. T., SHY W. — Hereditary Chronic Nepritis in Diseases of the kidney, ed. II Strauss M. B., Welt L. G. Little, Brown Co Inc., Boston, 1971, vol. II.
11. BULLA M., SEIBATH J., KRUGER G., GOTTE L. — Kongenitales nephrotisches Syndrom, *Dtsch. Med. Wschr.*, 1974, 99, 1256—1259.
12. ECKSTEIN J. D., FILIP O. J., WATTS C. — Hereditary thrombocitopenia, deafness and renal disease, *Ann. Intern. Med.*, 1975, 82, 639.

11

TUBULOPATII PRIMITIVE EREDITARE

Nefronul uman reprezintă produsul final al unui proces de evoluție avînd drept scop perfecționarea mecanismelor care concură la homeostazia mediului intern.

De-a lungul tubului renal (proximal, ansa Henle, distal, colector) o serie de substanțe sînt selectiv reabsorbite din urina primitivă în celulele epiteliale, spațiile intercelulare, capilarul peritubular sau sînt secretate de celulele epiteliale în lumen, rezultînd, în final, urina.

În formarea urinii, reabsorbția joacă un rol mai important decît secreția, deși aceasta din urmă este responsabilă, în principal, de menținerea nivelelor de K^+, H^+ și ale altor cîteva substanțe din urină.

De-a lungul tubului, 99% din apa filtrată este reabsorbită. Rezultă că o substanță care nu se reabsoarbe de loc se concentrează de 99 de ori. Există și substanțe care se reabsorb aproape în întregime (glucoza, aminoacizii), așa încît ele lipsesc în mod normal din urina finală. Tubii renali separă, în acest mod, ca o ultimă barieră, substanțele necesare de cele care trebuie eliminate, contribuind fundamental la homeostazia mediului intern.

Funcțiile tubului renal se realizează esențial prin 2 mecanisme.

1) Transportul activ — procese de mare selectivitate implicînd prezența unui sistem de recunoaștere a substanțelor respective prin existența unor sedii specifice la suprafața celulei.

Transportul, prin membrană, se poate face cu o viteză superioară difuziuni pasive, dar fără a duce la obținerea unui gradient de concentrație de o parte și de alta a membranei (difuziune facilitată); un exemplu este transportul glucozei în hematia umană.

Transportul se poate face tot cu viteză superioară difuziunii pasive, dar cu obținerea unui gradient de concentrație (transport activ). Un asemenea transport necesită un consum de energie și el joacă un rol important în procesul de reabsorbție tubulară renală. Nu se cunoaște legătura acestui proces cu metabolismul energetic celular.

Transportul activ reprezintă sursa principală de substrate pentru mamifere. În legătură cu acest transport trebuie avute în vedere și alte 2 noțiuni: capacitatea maximă de transport pe unitatea de timp (Tmax) și afinitatea sediilor de pe membrană pentru substanța respectivă.

Ca mecanism, reabsorbţia este identică cu secreţia, diferenţa constînd doar în direcţia în care se face transportul. Totuşi, cele două procese pot fi îndeplinite de sisteme transportoare complet diferite.

2) Difuziunea pasivă care se face conform gradientelor de concentraţie.

Perturbarea acestor mecanisme fundamentale duce la excreţia prin urină a unor substanţe care ar trebui, în mod normal, conservate. Afectarea mecanismelor de transport tubular poate genera o tulburare simplă, ca cea enunţată mai sus, exprimată prin prezenţa în exces, în urina finală, a unei substanţe, dar şi tulburări mult mai complexe, interesînd homeostazia unor grupe de substanţe. Aceste tulburări trebuie deosebite de afecţiunile în care prezenţa în exces a unei substanţe în urina primară duce la depăşirea mecanismelor de transfer tubular cu apariţia substanţei respective în urină (glicozuria din diabetul zaharat).

Interesarea mecanismelor de transport poate fi primitivă, ereditară sau dobîndită, secundară (pielonefritei, de exemplu).

Anomaliile genetice ale transportului tubular sînt responsabile nu numai de absenţa sau prezenţa unui sediu de membrană particular, dar şi de existenţa de sedii anormale, de diminuarea numărului unor sedii, de scăderea capacităţii lor de discernămînt sau de perturbarea mecanismelor energetice care asigură transportul.

Tulburările de transfer tubular de origine ereditară sînt boli rare, care apar mai ales la copil (uneori imediat după naştere), unele dintre ele avînd o evoluţie fatală, de scurtă durată. Ele sînt extrem de numeroase şi nu există, pînă în prezent, o clasificare satisfăcătoare. În grupa tubulopatiilor ereditare au fost incluse în ultimii ani o serie de afecţiuni despre care s-a crezut multă vreme că sînt defecte enzimatice metabolice şi că prezenţa în urină a unei substanţe (cistina, de exemplu) ar fi consecinţa unei tulburări de metabolism şi nu a unui defect de transport tubular.

De asemenea s-a constatat, că multe din mecanismele de transport tubular sînt identice cu cele de la nivelul intestinului şi că tulburările de transport intestinal sînt de fapt tulburări mai generale, de transport, interesînd diverse membrane, inclusiv cea tubulară renală.

Clasificarea de mai jos încearcă să includă toate tubulopatiile ereditare cunoscute pînă în prezent, în care sînt interesate atît mecanismele de transport transtubular, cît şi alte mecanisme prin care tubul renal asigură homeostazia organismului.

Clasificarea tubulopatiilor primitive ereditare

I. Anomalii simple de transport tubular

1. Anomalii în transportul aminoacizilor:

A) aminoacizi bazici — cistinuria:
   - hipercistinuria izolată
   - hiperaminoaciduria dibazică (intoleranţă la proteine şi lizinurie)

B) aminoacizi neutri — boala Hartnup:
   - malabsorbţia de triptofan (boala scutecelor albastre)
   - malabsorbţia metioninei (boala urinilor cu miros de hamei)

C) anomalii în transportul glicinei şi iminoacizilor:
   - iminoglicinuria familială
   - hiperglicinuria asociată cu alte boli

2. Anomalii în transportul glucozei:
   - — glicozuria de origine renală
   - — malabsorbția de glucoză și galactoză.

II. Tulburări complexe de transport tubular

A) Sindromul Fanconi

B) Sindromul Lowe (oculo-cerebro-renal)

III. Tulburări de reglare hidrică și ionică

A) Sindromul Bartter (hipokaliemie cu hiperkaliurie — sindromul Liddle)

B) Rahitismul vitaminorezistent idiopatic:
   - — Hipofosfatemia ereditară
   - — Rahitismul pseudo-carențial familial hipocalcemic

C) Hipercalciuria idiopatică

IV. Tulburări de reglare acido-bazică
   - — ATD (acidoza tubulară distală)
   - — ATP (acidoza tubulară proximală)

V. Pseudoendocrinopatii renale

A) Diabetul insipid rezistent la pitresină

B) Pseudohipoaldosteronismul

C) Pseudohipoparatiroidismul

CISTINURIA

Definiție. Cistinuria este o tulburare genetică de transport, în care este afectat transportul intestinal și tubular renal al aminoacizilor dibazici: arginină, ornitină și lizină și al cistinei — aminoacid neutru disulfuric.

Consecința anomaliei este pierderea excesivă a acestor aminoacizi prin urină. Deoarece cistina este aminoacidul cel mai puțin solubil, ea duce la formarea de calculi, cu toate consecințele lor. Tulburarea de absorbție intestinală nu duce la sindroame carențiale. Bolnavii cistinurici au o statură mai mică, fapt datorat, se pare, carenței de lizină.

Fiziopatologie și genetică. Archibald Garrod este cel care a descris pentru prima dată, în 1908, boala ca o eroare înnăscută de metabolism, transmisă autosomal recesiv. Aproape jumătate de secol s-a considerat că cistinuria este o tulburare a metabolismului cistinei și că eliminarea urinară crescută de cistină este rezultatul excesului de cistină în urina primitivă, boala confundîndu-se cu cistinoza.

Dent și Rose sînt primii care au recunoscut cistinuria drept o anomalie a transportului tubular renal de cistină. Ei au recunoscut un mecanism unic de transport tubular pentru cei patru aminoacizi (cistina, arginina, ornitina și lizina) (36). Ipoteza lor avea la bază trei argumente:

— asocierea frecventă a acestor aminoacidurii în cistinurie;

— analogia structurală a celor patru aminoacizi, care au 2 grupe aminate separate de 4—6 atomi de carbon, de sulf sau azot;

— perfuzia de lizină crește excreția urinară de cistină și arginină la subiecții normali, dar nu și la cei cu cistinurie.

Abia în 1961, Milne și colab. descriu o tulburare similară de absorbție la nivel intestinal.

Studii ulterioare aprofundate de transport celular pe secțiuni de cortex renal de șoarece, cîine și om, precum și prin micropuncții renale, au generat noi ipoteze privind sistemele de transport tubular. Există dovezi despre existența a două mecanisme diferite de transport: pentru cistină, pe de o parte, și pentru aminoacizii dibazici (arginină, lizină, ornitină), pe de altă parte, sisteme care funcționează total independent (fig. 11.1). Mecanismul intim al cistinuriei nu este încă deplin cunoscut. Unii sugerează că cistina este secretată de tubul renal, fapt susținut de descoperirea la unii cistinurici a unui *clearance* la cistină de cel puțin 2 ori mai mare decît *clearance*-ul la creatinină.

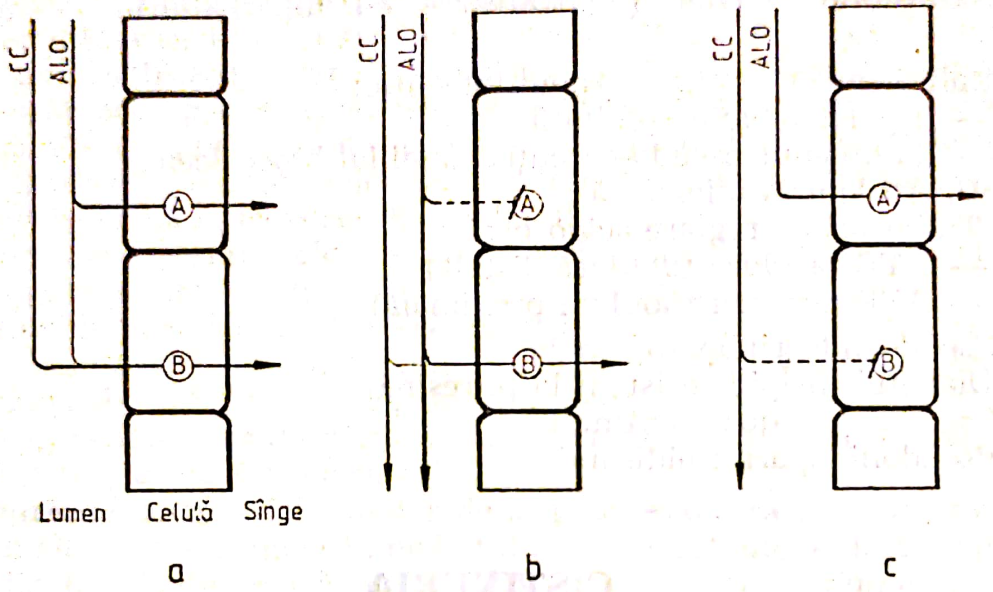


Fig. 11.1. Ipoteza privind retroresorbția *A* de arginină, lizină și ornitină (ALO) și *B* de cistină și cisteină (CC) în tubul proximal (Deetjen Pflügers Archiv. ges. Physiol., 1972, 336, 79):

a) reabsorbția în tubul normal; *b*) reabsorbția în cistinurie; *c*) reabsorbția în hipercistinuria izolată. Linia punctată arată reabsorbție blocată.

O teorie mai interesantă sugerează că defectul fundamental este la nivelul mecanismului de ieșire din celulă al cistinei (respectiv cisteinei, care este forma intracelulară de cistină). Se pare că cistina și lizina împart același mecanism de ieșire din celulă, deoarece perfuzia de lizină duce la creșterea concentrației intracelulare de cistină, datorită competiției pentru mecanismul de ieșire. Dacă defectul de transport interesează atît polul urinar, cît și pe cel capilar, atunci reabsorbția (din urina primitivă) se face normal pînă la un anumit moment, cînd datorită acumulării de cistină de partea cealaltă a membranei tubulare, se reduce gradientul de concentrație și cistina rămasă este pierdută urinar (36).

Defectul de transport găsit în tubul renal al cistinuricilor este prezent și în intestinul acestora. Datorită malabsorbției acestor aminoacizi ei sînt transformați de flora microbiană intestinală în diamine, care sînt absorbite și pot fi descoperite în urină (cadaverina din lizină, putresceina din arginină și ornitină).

Defectul intestinal a fost demonstrat atît prin teste de absorbție orale, cît și prin studiul fragmentelor obținute prin biopsie jejunală.

Prin aceste metode s-a demonstrat existența și la nivelul intestinului, a unui mecanism comun de transport pentru aminoacizii menționați. S-au descris trei tipuri diferite de sisteme de transport intestinal la pacienții cu cistinurie. Aceste 3 tipuri corespund la 3 tipuri variabile de excreție urinară ale aminoacizilor dibazici în cistinurie. Rosenberg și colab. (35) și Morin și colab. (31) sînt cei care au aprofundat studiul genetic al cistinuriei recunoscînd o heterogenitate genetică, reprezentată de cele 3 genotipuri amintite, corespunzînd la 3 alele mutante.

În tipul I de cistinurie, eliminarea urinară de aminoacizi dibazici și cistină de către heterozigoți este normală, în tipul II este foarte crescută, iar în tipul III numai ușor crescută. Morin și colab. pun recent în discuție originalitatea tipului III homozigot, care ar putea fi și un heterozigot „mixt“ de tip I și II (31).

Harris și colab. au descris două tipuri de familii de cistinurici. În familiile din primul tip, „tip recesiv“, în care ereditatea este un caracter recesiv, se întîlnesc două grupe de subiecți: complet normali (heterozigoți) și bolnavi (homozigoți), care excretă urinar cantități mari de cistină, lizină, arginină și ornitină. În familiile din al doilea tip, „tip recesiv incomplet“, care este mai puțin comun, se disting trei categorii de subiecți: unii cu excreție crescută a celor 4 aminoacizi (sînt homozigoți pentru gena anormală), alții cu excreție moderată de cistină și lizină dar cu eliminări normale sau foarte puțin crescute de arginină și ornitină (sînt heterozigoți) și în fine a treia categorie de subiecți sînt normali, fiind homozigoți pentru gena normală (22a). Formarea de calculi apare probabil numai la homozigoții sever afectați din ambele tipuri de familii. Ea este mai puțin probabilă la heterozigoți care obișnuit excretă mai puțin de 300 mg cistină pe zi (eliminarea de cistină la adultul normal variază între 40—80 mg/zi).

Dintre cei patru aminoacizi excretați, cistina este cel mai puțin solubilă, precipitînd cel mai frecvent. Solubilitatea cistinei în urină este asigurată de o concentrație de 300—400 mg‰ la pH egal sau mai mic de 7,5 și devine mai mare la un pH=8. Subiecții cu cistinurie homozigotă elimină între 400 mg și 1 g cistină/zi, atingînd chiar valori de 3 g/zi. La aceste nivele de cistinurie, precipitarea și formarea de calculi sînt aproape inevitabile. Suferința renală este exclusiv consecința litiazei și nu are legătură cu defectul de transport tubular. În ceea ce privește realizarea unei carențe de aminoacizi secundare pierderii urinare, aceasta este nesemnificativă. Din cei 4 aminoacizi interesați, numai lizina este aminoacid esențial, dar un regim normoproteic suplinește, în general, pierderea urinară de lizină (24).

Toți cistinuricii elimină cantități anormale de cistină și lizină, cantitatea de lizină fiind aproape dublă față de cea a cistinei, dar cum lizina este mai sensibilă la degradarea bacteriană fiind convertită în cadaverină de enzima bacteriană lizindecarboxilază, ea apare în cantități mici în urină.

Incidența cistinuriei homozigote este apreciată la 1/40 000, proporția fiind aceeași la ambele sexe.

Tablou clinic. Examene paraclinice. Manifestările clinice ale cistinuriei sînt date de litiază: dureri sub formă de colici, hematurie, infecție urinară și consecințele acestora.

Calculii de cistină sînt radioopaci, ca și cei care conțin calciu, opacitatea lor fiind însă datorită conținutului lor în sulf. Calculii mici pot rămîne uneori nedetectați prin raze X. Ei apar din primii ani de viață pînă la 90 de ani, cu o frecvență maximă în decadele 3 și 4. Acești calculi formează o mare parte din calculii urinari întîlniți la copii, la care calculii mari vezicali sugerează posibilitatea naturii lor cistinice. Dintre calculii eliminați de subiecții cistinurici numai aproximativ 50% sînt formați din cistină pură, 40% conțin săruri de calciu și magneziu, alături de cistină, iar aproximativ 10% nu conțin deloc cistină. Această statistică sugerează că analiza chimică a calculului eliminat nu este suficientă pentru diagnostic. Cel mai bun test diagnostic este testul cu nitroprusiat. Reacția este nespecifică (vizează grupele sulfhidril din molecula cistinei după reducerea disulfidelor cu cianură de sodiu) și este semicantitativă (culoarea roșie-vișinie apare dacă cistina depășește 75 mg‰). Testul trebuie practicat pe urina din 24 de ore și ar trebui aplicat tuturor bolnavilor litiazici. Dacă testul este pozitiv, urmează dozarea cantitativă a aminoacizilor dibazici prin cromatografie pe hîrtie sau pe coloană schimbătoare de ioni, ceea ce permite diferențierea heterozigoților de homozigoți, precum și stabilirea eliminării de cistină înainte de tratament.

Testul este fals pozitiv în caz de cetoză sau de homocistinurie izolată sau aminoacidurie generalizată. Subiecții din ultimile două categorii nu sînt de obicei litiazici.

Bilateralitatea calculilor de cistină a fost semnalată în circa 25% din cazuri.

În sedimentul urinar al cistinuricilor pot fi puse în evidență cristalele de cistină, care au formă hexagonală, sugerînd nucleul benzenic (probele de urină trebuie să fie concentrate și acidificate cu acid acetic glacial pînă la pH 4,5).

Tratament. Dată fiind natura genetică a bolii tratamentul nu poate fi curativ. Scopul principal al tratamentului este împiedicarea formării și creșterii calculilor. În acest scop, există mai multe variante terapeutice. Excreția urinară de cistină ar putea fi redusă printr-o dietă săracă în metionină, principalul precursor de cistină. O asemenea metodă nu este nici logică (nu este vorba de un exces de cistină, ci de o tulburare de transport) și nici utilă.

Alte metode încearcă creșterea solubilității cistinei în urină. Aceasta se poate obține pe mai multe căi. Una din ele este creșterea volemiei. Metoda, însă, poate antrena disoluția calculilor, este dificil de aplicat și, de multe ori, ineficace. Deoarece mulți cistinurici elimină 1 g de cistină zilnic, ei ar trebui să ingereze 4 l de lichide pentru a atinge concentrația urinară optimă de 300 mg‰. De menționat că ingestia de lichide și diureza corespunzătoare trebuie menținute și în cursul nopții, ceea ce necesită cooperarea bolnavului, cooperare care trebuie să dureze toată viața.

O altă metodă de creștere a solubilității cistinei este alcalinizarea urinilor. Totuși, solubilitatea cistinei nu crește mult peste pH urinar 7,5, iar creșterea pH urinar poate favoriza precipitarea sărurilor de calciu. Alcalinizarea se obţine prin administrarea de bicarbonat de sodiu, 250—500 mg pe noapte. Aportul excesiv de sodiu poate fi şi el nedorit la un pacient hipertensiv sau cu o insuficienţă cardiacă.

În prezent, metoda cea mai utilizată şi mai eficace pentru creşterea solubilităţii cistinei se bazează pe formarea în urină a unui compus disulfuric mixt, mai solubil decît cistina.

Aceasta se obţine prin administrarea de D-Penicilamină (β-β-dimetilcisteina) (7). După administrare orală, în urină se constată un amestec echilibrat de disulfuri: cistein-penicilamină (cu solubilitate de 50 de ori mai mare ca a cistinei) şi penicilamin-disulfura, cu o scădere importantă a cantităţii de cistină liberă (29). Numai 50% din Penicilamina administrată apare în urină, metabolismul celeilalte jumătăţi rămînînd necunoscut. Scopul tratamentului este scăderea cistinei libere sub nivelele de precipitare, respectiv sub 200 mg/l g creatinină, ceea ce se obţine prin administrarea de 1—2 g D-Penicilamină/zi, în 3—4 prize.

D-Penicilamina poate, însă, provoca o serie de reacţii adverse: febră, artralgii, erupţii sau alte simptome de boală a serului, pancitopenii tranzitorii (unele evoluînd spre agranulocitoză mortală) şi albuminurie, de la moderată pînă la sindrom nefrotic. Manifestările sînt, în general, reversibile la întreruperea medicaţiei. În cursul tratamentului, bolnavii trebuie controlaţi pentru proteinurie. A fost comunicat şi un caz de alveolită difuză apărută după un an de tratament (12).

Penicilamina este un antagonist puternic al piridoxinei. D-Penicilamina nu realizează, în general, carenţă de piridoxină dar, pentru siguranţă, se recomandă suplimentarea tratamentului cu 50—100 mg piridoxină/zi. Preparatele mai noi de tipul N-acetil-D-Penicilamină au efecte toxice mai reduse, deşi nu sînt lipsite de riscuri.

În cursul tratamentului cu D-Penicilamină, s-a descris apariţia de epidermoliză şi hipogustie (pierderea gustului). Aceste complicaţii sînt mai puţin frecvente la cistinurici decît la pacienţii cu boală Wilson sau poliartrită reumatoidă trataţi cu acest drog. Acest fapt s-ar datora concentraţiei mai scăzute de penicilamină liberă în ţesuturile cistinuricilor, prin pierderea urinară mai importantă (sub forma disulfurilor menţionate). Epidermoliza pare să fie dată de blocarea grupului aldehidic pe moleculele de colagen, la doze mici de Penicilamină, şi de inhibiţia enzimei liziloxidaza, la doze mari.

În ceea ce priveşte administrarea D-Penicilaminei în sarcină există încă multe rezerve. S-a comunicat naşterea unui copil cu defect congenital de colagen dintr-o mamă cistinurică aflată în tratament cu D-Penicilamină.

Avînd în vedere aceste complicaţii, precum şi pentru aprecierea dozei eficace a fiecărui bolnav, se recomandă începerea tratamentului în cursul unei spitalizări, cu urmărirea cistinei libere şi ajustarea dozei de D-Penicilamină, în aşa fel încît cistinuria să nu depăşească 200 mg/g creatinină. Doza maximă este considerată 2 g/zi.

Administrarea de lichide creşte eficacitatea tratamentului cu D-Penicilamină şi poate fi utilizată ca metodă unică în cursul sarcinii.

HIPERCISTINURIA IZOLATĂ

A fost descrisă prima dată de Brodehl și colab., în 1966, la 2 copii cu defect tubular în excreția cistinei (36). De atunci, nu au mai fost descrise alte cazuri în literatură. *Clearance*-ul la cistină era de aproximativ 30 de ori normalul, iar reabsorbția tubulară de cistină era sub 80%.

Nivelul seric de cistină era sub normal și copiii nu aveau litiază. Toate testele de încărcare cu cistină, cisteină, lizină nu au arătat un defect de absorbție intestinal, ceea ce este în contrast cu cistinuria clasică. Administrarea i.v. de lizină arată competiția acesteia cu ceilalți aminoacizi dibazici, în timp ce efectul pe cistină a fost nesemnificativ.

Existența acestei anomalii de transport la om confirmă ipoteza existenței a două sisteme diferite de transport: unul pentru cistină și altul pentru aminoacizii dibazici. Hipercistinuria izolată pare să fie o anomalie a sistemului propriu de transport al cistinei.

HIPERAMINOACIDURIA DIBAZICĂ (INTOLERANȚA LA PROTEINE CU LIZINURIE)

Se caracterizează, din punct de vedere fiziopatologic, printr-un defect de absorbție intestinală a aminoacizilor dibazici, însoțit de o tulburare de transport a acestora în tubul renal, cu eliminarea lor în exces.

Anomalia confirmă, ca și hipercistinuria izolată, existența a două sisteme diferite de transport pentru aminoacizii dibazici și cistină. În hiperaminoaciduria dibazică, absorbția intestinală și eliminarea urinară de cistină sînt normale.

Nivelele plasmatice ale aminoacizilor dibazici (ornitină, arginină, lizină) sînt normale sau scăzute. Ingestia de proteine este urmată de hiperamoniemie. Explicația acestui fenomen constă în absorbția deficitară a celor 3 aminoacizi, cu încetinirea ciclului ureogenetic din ficat, prin deficit de ornitină, și cu apariția unei acumulări de amoniac.

Suplimentarea dietei cu arginină și ornitină ar trebui să blocheze acumularea amoniacului. La unii bolnavi rezultatul este pozitiv, obținîndu-se chiar ameliorarea creșterii la copil. Deoarece nu toți bolnavii răspund pozitiv la adăugarea în dietă a unui exces de ornitină și arginină (arginina este un precursor de ornitină), Simell și colab. au emis ipoteza existenței concomitente și a unui defect de transport hepatic, la o parte din pacienți.

Ipoteza este interesantă dar nu a fost confirmată încă.

BOALA HARTNUP (boala „H“)

Definiție. Există 21 de aminoacizi naturali și, dintre aceștia, majoritatea sînt monoaminomonocarboxilici, în așa fel încît la pH normal încărcarea lor electrică este nulă. Acești aminoacizi au fost numiți neutri.

Boala Hartnup este o anomalie de transport tubular renal și intestinal al aminoacizilor neutri, dovedind existența unui sistem de transport comun pentru acești aminoacizi la cele două nivele (intestinal și tubular renal). Boala se numește astfel de la numele familiei Hartnup (24), în care a fost descrisă pentru prima dată în 1956 (Baron și colab.). În această familie au fost descriși 4 pacienți. De atunci au mai fost descrise 42 de cazuri, aparținînd la 28 de familii.

Fiziopatologie și genetică. Boala are o transmitere autosomal recesivă. Heterozigoții nu au nici manifestări clinice, nici biochimice.

Manifestările clinice ale bolii îmbracă aspectul unui sindrom pelagroid intermitent, mai frecvent la copil, în perioada de creștere și, mai ales, legat de deficite nutriționale proteice.

În pelagra adevărată, de origine nutrițională, există un deficit de acid nicotinic și NAD. Dintre aminoacizii neutri, cel care este responsabil în boala „H“ de manifestările clinice este triptofanul, ai cărui produși principali de metabolism sînt acidul nicotinic și NAD.

Anomalia de transport tubular renal a fost dovedită de Cusworth și Dent, care au studiat *clearance*-ul renal pentru 12 aminoacizi neutri în boala „H“: alanină, serină, treonină, valină, leucină, izoleucină, fenilalanină, tirozină, triptofan, histidină, glutamină și asparagină). Eliminările urinare au variat între 40 și 100% din cantitatea de aminoacizi filtrată, față de 5% normal. Milne și colab. (28) au arătat existența aceleiași anomalii și la nivelul intestinului. Administrarea de triptofan *per os* nu duce decît la o creștere minoră a nivelelor plasmatice, în timp ce nivelul urinar de triptofan crește paralel cu creșterea excreției sale fecale. În urina bolnavilor apar și cantități crescute de produși de degradare bacteriană intestinală ai triptofanului (indican, acid indolic, indoxil-sulfat, indolacetil-glutamină), a căror eliminare poate fi diminuată cu neomicină. Aceasta este o dovadă, în plus, că anomalia este de transport intestinal și nu de metabolism al triptofanului.

Bolnavii cu boală „H“ își realizează o oarecare absorbție de triptofan prin absorbția oligopeptidelor conținînd acest aminoacid, care se face normal.

Produșii de degradare bacteriană ai triptofanului enumerați mai sus sînt încriminați în patogeneza unora din tulburările neurologice și psihice prezente la bolnavi.

Tablou clinic. Boala este sugerată de prezența sindromului pelagroid care apare intermitent și este de intensitate variabilă.

Erupția cutanată de tip pelagroid interesează mai ales tegumentele expuse la lumina solară, îmbrăcînd uneori forma de „mănuși și șosete pelagroide“, asociate unei erupții la față (36).

La copilul mic poate apare diaree cronică, la fel ca și în pelagra adevărată.

Manifestările neuropsihice îmbracă aspecte variabile: cefalee frecventă și tenace, ataxie cerebeloasă, instabilitate psihică, uneori pînă la delir, și halucinații și, mai rar, demență.

Fenomenele clinice, se pot exacerba după o boală febrilă, o traumă psihică, fiind legate întotdeauna de o carență alimentară.

Diagnosticul pozitiv se pune pe baza cromatografiei aminoacizilor urinari, care arată o creştere a eliminării urinare, de 5—20 de ori normalul pentru următorii aminoacizi: alanină, serină, treonină, glutamină, asparagină, valină, leucină, izoleucină, fenilalanină, tirozină, triptofan, histidină şi citrulină.

Există şi pacienţi care au exclusiv anomalii biochimice şi nici o modificare clinică.

Tratament. Deoarece anomalia fiziopatologică cea mai importantă este malabsorbţia intenstinală şi eliminarea excesivă de triptofan, soluţia terapeutică cea mai logică este administrarea unui regim alimentar hipoproteic (oligopeptidele cu triptofan se absorb normal). La acest regim trebuie adăugată o cantitate de 40—200 mg Nicotinamidă/zi. În acest mod, se obţine o ameliorare netă a simptomatologiei clinice.

Unii autori (Milne) recomandă şi folosirea de antibiotice de tip Neomicină pentru sterilizarea conţinutului intestinal în cursul puseelor de boală. Această măsură evită absorbţia produşilor de degradare ai triptofanului din intestin, care sînt toxici pe SNC.

Se consideră că bolnavii cu boala Hartnup au un coeficient normal de inteligenţă şi, în consecinţă, trebuie evitate tratamentele agresive, cu atît mai mult cu cît boala este mai severă la copilul în creştere şi are o tendinţă de autolimitare în timp.

MALABSORBŢIA DE TRIPTOFAN (SINDROMUL SCUTECELOR ALBASTRE)

Este o boală ereditară, semnalată pînă în prezent doar într-o singură familie (36).

Modul de transmitere este necunoscut.

Anomalia constă într-un defect de transport intestinal al triptofanului. Bolnavii au o lipsă completă a eliminării urinare de triptofan.

În urină nu apare hiperaminoaciduria caracteristică bolii Hartnup şi nici defectul intestinal de absorbţie a aminoacizilor neutri. În schimb, în urină apar derivaţi de indol, rezultaţi din degradarea intestinală a triptofanului, între care indicanul şi un produs de oxidare al acestuia, indigotina, responsabilă de colorarea în albastru a lenjeriei acestor copii.

Anomalia prezentă în această boală ridică mai multe ipoteze (36): existenţa în intestin a unui sistem de transport izolat pentru triptofan faţă de ceilalţi aminoacizi neutri; lipsa acestui sistem izolat pentru triptofan la nivelul tubului sau existenţa altui sistem renal, diferit de cel intestinal; sistemul de transport izolat pentru triptofan există şi la nivelul tubului renal, dar anomalia existentă în sindromul scutecelor albastre nu se exprimă decît la nivel intestinal.

Copiii atinşi de această boală nu prezintă simptome de deficit de nicotinamidă, posibil datorită faptului că malabsorbţia intestinală nu este agravată şi de o pierdere excesivă renală.

Tablou clinic. Copiii au pusee febrile repetate, întîrziere în creștere, iritabilitate, constipație și urina lor colorează lenjeria în albastru. În familia descrisă inițial, 2 băieți prezentau boala completă, în timp ce o fetiță nu avea simptomele clinice, dar urina ei conținea indigotină.

MALABSORBȚIA DE METIONINĂ (boala urinilor cu miros de hamei)

Boala este datorată unei anomalii interesînd un sistem izolat de transport intestinal și urinar pentru metionină și, posibil, și pentru fenilalanină și tirozină (36).

Boala a fost descrisă la doi copii (primul în 1958) care prezentau: edem, păr decolorat, hiperpnee, convulsii și un miros caracteristic al urinilor (miros de braserie).

Studiul biochimic al urinilor acestor copii arată diferențe semnificative. Urina primului conținea, în cantitate mare, metionină, leucină, izoleucină, valină, fenilalanină și tirozină și, tot în cantitate mare, acid alfa-hidroxibutiric, rezultat din transformarea metioninei în cisteină. Urina celui de-al doilea copil conținea cantități mari de acid alfa-hidroxibutiric, iar la o încărcare mare orală cu metionină apărea atît o creștere a cantității de acid alfa-hidroxibutiric, cît și de acizi cetonici derivați din degradarea intestinală a aminoacizilor ramificați (leucină, izoleucină, valină). Concomitent, s-a constatat o creștere a eliminării de metionină prin fecale (crescută și înainte de încărcarea orală) și de acid alfa-hidroxibutiric. Cei doi copii par să exprime două mutații diferite (la fel ca în cistinurie); în primul caz, tulburarea de transport este atît intestinală, cît și tubulară renală, în al doilea caz, tulburarea este numai intestinală (hiperaminoaciduria este absentă chiar în cursul încărcării orale cu metionină).

IMINOGLICINURIA FAMILIALĂ

Este o eroare înnăscută de metabolism în care este afectat transportul tubular renal al iminoacizilor (prolină și hidroxiprolină) și al glicinei. Unii dintre pacienți au și un defect de transport intestinal al acestor aminoacizi.

Fiziopatologie și genetică. *Clearance*-ul normal al aminoacizilor este în general sub 2 ml/min/1,73 m^2. Glicina (glicocolul) face parte dintre puținii aminoacizi care au un *clearance* peste 2 ml/min/1,73 m^3, în mod fiziologic (respectiv între 1,5 și 8 ml/min/1,73 m^2, dovedind o relativă ineficiență fiziologică de reabsorbție) (33).

Prolina și hidroxiprolina au dimpotrivă, la adult, un *clearance* aproape zero, dovedind o reabsorbție totală.

Postnatal există o iminoglicinurie fiziologică. Iminoaciduria persistă aproximativ 3 luni, în timp ce hiperglicinuria se menţine pînă la 6 luni, după care glicinuria ajunge la nivelele fiziologice menţionate.

Unii autori atribuie acest fapt unei maturaţii întîrziate a sistemelor de transport specifice acestor aminoacizi. Alţii susţin ipoteze după care reabsorbţia glicinei la adult s-ar face printr-un sistem diferit de cel comun (pentru iminoacizi şi glicină), care funcţionează la copil. Ipoteza nu a fost dovedită.

Glicina şi iminoacizii se excretă şi sub formă conjugată sau ca oligopeptide. Aceasta dovedeşte un *turnover* de colagen independent de aminoacizii liberi (33).

Glicina şi iminoacizii au mai multe sisteme de transport tubular (38). În primul rînd, există un sistem comun pentru glicină, prolină şi hidroxiprolină, sistem de mare capacitate, dar cu afinitate mai slabă pentru substrat.

Existenţa acestuia este dovedită de un defect enzimatic ereditar în metabolismul prolinei (sau de încărcarea experimentală cu prolină), care duce la hiperprolinurie. Hiperprolinuria duce, la rîndul ei, la glicinurie şi hidroxiprolinurie, prin competiţie cu transportorul comun (ca în cistinurie).

În al doilea rînd, există alte două sisteme de transport, cu mare afinitate dar de capacitate mică, unul pentru glicină şi altul pentru prolină şi hidroxiprolină.

Nu există nici o legătură între metabolismul intracelular al aminoacizilor şi transportul lor, aşa cum au demonstrat Holtzapple şi colab. şi Moyhuddin şi Scriver pentru prolină (39).

Imunoglicinuria familială este o boală cu transmitere autosomal recesivă. Manifestările biochimice ale bolii oglindesc heterogenitatea genetică a sistemelor de transport tubular. În forma homozigotă este afectat sistemul comun de transport pentru glicină şi iminoacizi. Bolnavii reabsorb cantităţi mici de glicină şi iminoacizi prin sistemele specifice.

Heterozigoţii sînt de două tipuri: un tip cu *clearance* la glicină crescut, dar cu capacitate de reabsorbţie a iminoacizilor redusă la jumătate, şi un al doilea tip, cu alterarea afinităţii transportorilor pentru prolină şi în care reabsorbţia de glicină este asemănătoare cu cea din forma homozigotă, dar cu posibilitatea de a creşte reabsorbţia de glicină de 15 ori.

La unii bolnavi au fost descrise şi tulburări de absorbţie intestinală a acestor aminoacizi, care nu sînt prezente la toţi bolnavii cu iminoglicinurie familială.

Diagnostic şi tratament. Pacienţii cu iminoglicinurie familială nu au simptome clinice. Depistarea lor nu este decît de interes ştiinţific şi nu se poate face decît printr-un examen sistematic al urinilor. Depistarea homozigoţilor se face pe baza prezenţei iminoacizilor (glicinuria fiind fiziologică). Diagnosticul heterozigoţilor este mult mai dificil. Depistarea unei iminoglicinurii ridică probleme de diagnostic diferenţial cu:

— hiperglicinuria familială şi glucoglicinuria, care vor fi discutate mai jos;

— hiperprolinemia şi hiperhidroxiprolinemia consecutive unor deficienţe enzimatice; în acest caz apare iminoglicinuria ca o consecinţă a creşterii fracţiei filtrate a iminoacizilor;

— hiperaminoaciduria generalizată (sindrom Fanconi);
— iminoglicinuria nou-născutului.

Iminoglicinuria familială este o condiție benignă, asimptomatică. Unele manifestări clinice care apar la acești bolnavi sînt întîmplătoare. Boala nu are tratament.

HIPERGLICINURIA ASOCIATĂ CU ALTE BOLI

Hiperglicinuria izolată ca tulburare de transport a aminoacizilor a fost descrisă de Vries și colab. ca o trăsătură dominantă legată de sex la 3 generații succesive. Majoritatea (dar nu toți) dintre pacienți aveau litiază cu oxalat de calciu. Nu s-a putut stabili legătura dintre litiază și hiperglicinurie. Pacienții puteau fi heterozigoți pentru o alelă de iminoglicinurie.

Glucoglicinuria este tot o trăsătură dominantă, dar autosomală. Acești pacienți au pragul pentru glucozurie coborît (79 mg%) dar TmG normal. Unii pacienți cu glucoglicinurie aveau și rahitism hipofosfaturic.

Au existat și cazuri de hiperglicinurie fără glicozurie, asociate la rahitismul hipofosfaturic.

Hiperglicinuria secundară unei hiperglicinemii prin defect metabolic însoțită de cetoză poate fi mortală la copil. Tulburarea este, în acest caz, de metabolism și nu de transport, dar hiperglicinuria prezintă cîteva particularități. Ea nu antrenează prin competiție, așa cum ar fi de așteptat, o hiperprolinurie. Faptul este interesant și pune în valoare noi ipoteze cu privire la iminoglicinurie: diferențe de afinitate ale transportului pentru glicină față de iminoacizi sau tulburări în mecanismele de transport în afara celulei ale glicinei sau/și iminoacizilor (26).

În sfîrșit hiperglicinuria se mai poate întîlni în hiperprolinemie, cistinurie, unele tubulopatii secundare intoxicației cu metale grele, sindrom Fanconi.

GLICOZURIA DE ORIGINE RENALĂ

Este o tulburare genetică a mecanismului de transport tubular al glucozei, care duce la apariția unei glicozurii egale sau mai mari de 1 mg/min, în condiții în care glicemia este normală.

Fiziopatologie și genetică. Glucoza filtrează în întregime la nivelul glomerulilor fiind apoi reabsorbită complet, printr-un mecanism activ la nivelul tubului proximal.

Reabsorbția este limitată, transportul maxim TmG de glucoză fiind de 325 ± 36 mg/min/1,73m^2 la adultul normal (22). Mecanismul exact prin care glucoza este reabsorbită nu este complet elucidat. Clasic, se descriu două tipuri de glicozurie renală (Bradley și colab., Reubi): tipul A cu TmG scăzut în care există probabil o diminuare a capacității de transport tubular de natură anatomică sau funcțională (legată de diferite etape enzimatice, de cantitatea transportului, de afinitatea sa pentru substrat, de valoarea reacţiilor energetice etc.) şi tipul B, cu TmG normal dar cu prag scăzut, în care se pare că există un dezechilibru glomerulo-tubular generat de existenţa unor tubi mai scurţi decît în mod normal (16) (fig. 11.2).

Cercetările mai noi, folosind hexoze naturale sau de sinteză, *in vitro*, au arătat că reabsorbţia glucozei se face împotriva unui gradient de

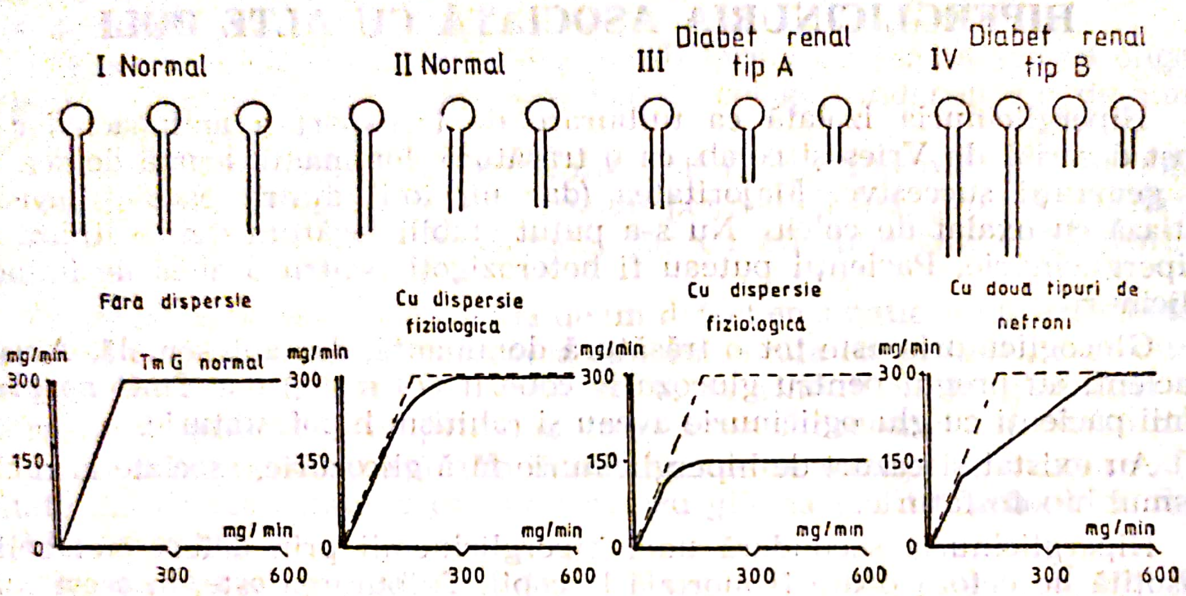


Fig. 11.2. Schema clasică privind patogeneza glicozuriei renale de tip A şi B (Renale familiare Glukosurie. In: Linneweh, F. Erbliche Stoffwechsel Krankheiten, Urban und Schwarzenberg, München, 1962):

Sus — lungimile nefronilor.

Jos — relaţia între retroresorbţia de glucoză (ordonată) şi filtratul de glucoză (abscisă).

concentraţie, printr-un mecanism activ, legat de transportul de Na^+. Descoperirea legăturii cu transportul de sodiu schimbă aproape fundamental concepţiile clasice asupra reabsorbţiei glucozei. Perfuzia i.v. de glucoză pentru determinarea TmG antrenează diminuarea absorbţiei de Na^+ şi poliurie. Se poate gîndi, în continuare, că va apare şi o diminuare a reabsorbţiei de glucoză, ceea ce înseamnă că însăşi determinarea TmG este artificială. Cele două tipuri clasice de glicozurie renală nu sînt suficient argumentate, iar descoperirea menţionată mai sus complică şi mai mult fiziopatologia acestei anomalii (27).

La pacienţii cu glicozurie renală, epiteliul tubular a fost găsit normal la microscopul optic şi electronic. Cercetări mai noi (Monasterio, Oliver şi colab.) par să evidenţieze unele anomalii în structura tubului proximal (vacuolizări, anomalii ale marginii în perie, anomalii ale mitocondriilor). Aceste date nu sînt suficient de concludente.

Transportul intestinal de glucoză pare să fie normal la bolnavii cu glicozurie renală deşi curbele de încărcare orală cu glucoză sînt uneori aplatizate. Ar putea fi vorba de două sisteme diferite de transport (intestinal şi renal), după cum ar putea fi vorba de variante genetice diferite (unii pacienţi au anomalii de transport intestinal, în timp ce alţii sînt indemni).

Clasic, glicozuria renală a fost considerată ca o trăsătură mendeliană dominantă, dar studierea mai recentă a unor *pedigree*-uri (Elses şi

Rosenberg) sugerează și o transmitere autosomală recesivă. Autorii au găsit și un alt fapt interesant: existența în aceeași familie a ambelor tipuri de transmitere.

Natura exactă a anomaliei tubulare nu este cunoscută și probabil va mai trece mult timp pînă la elucidarea ei, deoarece condiția este benignă și, în consecință, studiul nu se bucură și de interesul purtătorilor ei.

Diagnostic. Anomalia este rară (94 cazuri la 50 000 cazuri de glicozurii, Clinica Joslin).

Glicozuria atinge nivele de 10—20 g/zi, pînă la valori de 100 g/zi. Toți autorii recomandă, pentru diagnostic și în scopul evitării confuziei cu alte glicozurii, criteriile lui Marble (24): 1) glicozuria apare în absența hiperglicemiei; 2) toate probele de urină din cursul zilei conțin glucoză, cu mici fluctuații legate de dietă; 3) testele orale de încărcare la glucoză sînt normale (eventual mai aplatizate); 4) substanța reducătoare din urină este glucoza care trebuie identificată și deosebită de: fructoză, pentoze, galactoză, sucroză, maltoză, manoheptuloză; 5) depozitarea și utilizarea hidraților de carbon sînt normale.

Utilizarea acestor criterii permite un diagnostic indubitabil. Criteriile mai libere, formulate de Lawrence (glicozurie fără hiperglicemie cu teste de toleranță la glucoză normale), pot genera confuzii.

Prognostic. Anomalia este benignă și are un prognostic bun. În ceea ce privește apariția mai frecventă a diabetului zaharat la purtătorii de glicozurie renală, datele sînt divergente și nu există încă o concluzie definitivă. Necunoscîndu-se natura exactă a anomaliei de transport, relațiile între cele două afecțiuni nu sînt decît pure speculații.

Dat fiind caracterul benign și prognosticul bun al afecțiunii, nu este necesar nici un tratament. Se recomandă, totuși, urmărirea anuală a acestor pacienți, pentru descoperirea unui eventual diabet zaharat (diagnosticul ar putea fi minimalizat de cunoașterea glicozuriei renale). Unii autori, propun pentru primul an de la diagnostic un control mai riguros la 3 luni și, ulterior, controlul anual, urmărindu-se și glicemia și glicozuria la o oră după un prînz obișnuit, iar intermitent, testele de toleranță la glucoză (5).

MALABSORBȚIA DE GLUCOZĂ ȘI GALACTOZĂ

Este o anomalie ereditară de transport, transmisă autosomal recesiv și caracterizată printr-o tulburare severă de transport intestinal a galactozei și glucozei, concomitentă cu o diminuare minoră a transportului tubular renal al celor două substanțe (36).

Boala a fost descrisă prima oară în 1962 și de atunci au fost descrise mai multe cazuri. Bolnavii, nou-născuți, au diaree severă, agravată de prînzuri, cu o pierdere importantă în greutate. Scaunele conțin mari cantități de glucoză și galactoză și, în același, timp există o glicozurie moderată.

Testele de încărcare la glucoză și galactoză arată curbe aplatizate, dovedind malabsorbția intestinală. Administrarea orală de fructoză este urmată de o absorbție rapidă intestinală, cu ameliorarea stării clinice.

Stirling şi colab. au dovedit că anomalia intestinală este reprezentată de o diminuare importantă a numărului de transportori de pe membrana vilozitară. Această anomalie este responsabilă de manifestările clinice. Transportul tubular renal este numai moderat afectat.

Tratamentul constă în înlocuirea glucozei şi galactozei din alimentaţie cu fructoză.

SINDROMUL FANCONI

Definiţie. Sindromul Fanconi (De Toni—Debré—Fanconi) reprezintă o insuficienţă tubulară complexă, caracterizată prin: glicozurie, aminoacidurie generalizată, hiperfosfaturie, hiperkaliurie, hipernatriurie, hipostenurie, acidoză tubulară proximală, proteinurie de tip tubular, hipercalciurie şi rahitism vitaminorezistent.

Sindromul a fost descris pentru prima oară legat de cistinoză, eroare înnăscută de metabolism, caracterizată prin tezaurizarea de cistină. În prezent, lista bolilor care includ, între manifestările lor, un sindrom Fanconi este foarte numeroasă, dar cistinoza explică multe din datele fiziopatologice ale bolii.

Clasificare. O clasificare actuală a etiologiei sindromului Fanconi cuprinde (33):

Sindrom Fanconi:

1) Primar (nu face parte dintr-o boală metabolică sistemică):
— sporadic;
— familial.

2) Boli metabolice transmise genetic:
— cistinoza, boala Wilson, sindrom Lowe, tirozinemia, intoleranţa ereditară la fructoză, galactozemia, rahitismul dependent de vit. D.

3) Boli metabolice neereditare: deficienţa de vit. D, hiperparatiroidismul secundar.

4) Boli metabolice cu transmitere genetică incertă: rahitismul hipercalciuric (Friedmann şi Dent), rahitismul cu pseudodeficienţă de vit. D.

5) Boala chistică medulară.

6) Tulburări, în metabolismul proteic: sindrom nefrotic, mielom multiplu, amiloidoza, sindrom Sjögreen.

7) Transplantul renal.

8) Droguri: tetracicline vechi, 6-mecaptopurina.

9) Intoxicaţia cu metale grele: cadmiu, mercur, uraniu.

10) Experimental (animal): ac. maleic, ac. malonic.

Fiziopatologie şi genetică. Sindromul Fanconi idiopatic (primar) are o transmitere genetică încă neelucidată. S-au descris *pedigree*-uri cu transmitere autosomal dominantă, altele cu transmitere autosomal recesivă.

Afectarea tubulară este generalizată; tubul proximal manifestă, însă, o suferinţă mai marcată, exprimată prin aminoacidurie, glicozurie, acidoză de tip proximal, fosfaturie. Aminoaciduria este generalizată, dovedind că nu este vorba de o anomalie a sistemelor de transport (extrem de numeroase şi de variabile, aşa cum au fost prezentate anterior). Ansa

Henle poate fi și ea interesantă, dovadă fiind incapacitatea rinichiului de a elimina o urină concentrată. În sfîrșit, tubul distal poate fi insensibil la pitresină, apărînd un diabet insipid renal.

Anomaliile descrise mai sus apar în grade variate și în combinații diferite, în funcție de etiologia sindromului, iar în cadrul aceleiași etiologii, în funcție de forma de boală, de vîrsta de apariție etc. De exemplu, în cistinoză, în forma infantilă, sindromul Fanconi (numit și Lignac-Fanconi) este deosebit de sever, evoluînd spre insuficiență renală rapid progresivă (depozitele de cistină sînt prezente și în glomeruli, mai ales în podocite). În aceeași boală, în forma adultă sindromul Fanconi poate lipsi complet (36).

Anomaliile tubulare descrise la examenul microscopic (mai ales în cistinoză, dar și de alte etiologii) sînt: deformarea tubului proximal „în gît de lebădă", diminuarea microvililor din tubii proximali și distorsiunea mitocondriilor. În plus apar și modificările provocate de boala primară (fig. 11.3).

Unii autori atribuie aceste anomalii insuficienței renale cronice, osteodistrofiei renale, nefropatiei hipokaliemice. De un interes mai deosebit sînt modificările mitocondriale (15).

Fiziopatologia anomaliilor tubulare nu este cunoscută. În cistinoză, anomalie metabolică încă incomplet elucidată, se produce o acumulare masivă de cistină tisulară. Legătura acumulării de cistină cu anomaliile tubulare nu este dovedită. Cistina are capacitatea de a forma disulfizi cu grupările sulfhidril.

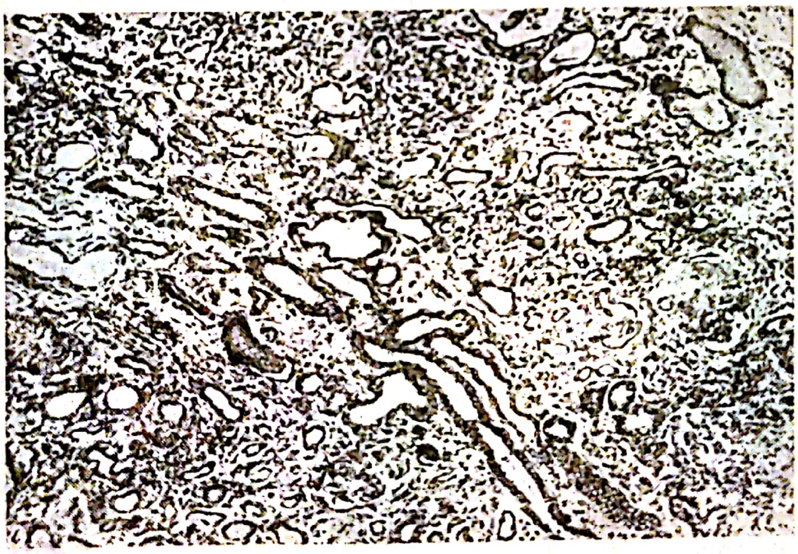


Fig. 11.3. Sindrom Fanconi secundar unui sindrom nefrotic. Biopsie renală. De notat intensitatea leziunilor tubulo-interstițiale cronice (Hamburger J. — Néphrologie, Flammarion Med. Sciences, Paris, 1966).

Mulți autori cred că ar fi vorba de un blocaj enzimatic al enzimelor care conțin grupări sulfhidril. Se pare că și alte substanțe care produc un sindrom Fanconi sînt blocante de grupări sulfhidril. Ipotetic, ar rezulta o cale comună de acțiune, prin blocarea unor mecanisme producătoare de energie necesară proceselor de transport transtubular (24).

Bolnavii cu cistinoză — forma adultă — nu au sindrom Fanconi. Această observație a dus la o ipoteză interesantă, după care sindromul Fanconi nu este secundar acumulării de cistină ci este o anomalie genetică purtată de o genă foarte învecinată cu cea a cistinozei.

După alți autori (5), sindromul Fanconi ar fi un defect generalizat de transport, interesînd cîteva membrane epiteliale: intestinală, tubulară renală și membranele funcționale, reprezentate de sincițiul osteoblast-osteocit. Sînt însă autori care nu recunosc (cel puțin pentru sindromul Fanconi idiopatic) tulburarea de transport intestinal. Anomaliile osoase (rahitism sau osteomalacie) sînt produse de: hipofosfatemia rezultată din pierderea urinară excesivă; acidoza tubulară proximală cu pierdere de bicarbonați și hiperparatiroidismul secundar; hipercalciuria secundară acidozei; inhibiția calcificării osteoide secundară azotemiei (mai ales în sindromul Lignac-Fanconi).

Tablou clinic. Sindromul Fanconi idiopatic există sub două forme: adultă, apărînd în a II-a — a IV-a decadă a vieții (Milne), și infantilă.

Debutul formei infantile este între 1 și 2 ani, cu anorexie, vărsături, accese febrile, crize de deshidratare, întîrziere în creștere și rahitism.

Biopsiile renale evidențiază puține modificări. Tardiv, în evoluția sindromului pot apare modificări histologice prin depleție potasică.

Spre deosebire de sindromul Lignac-Fanconi infantil (din cistinoză), sindromul Fanconi idiopatic evoluează rar spre insuficiență renală severă. Copiii ajung la vîrsta adultă și, în acest stadiu, bolnavul poate prezenta nanism sau deformații. Deoarece multe sindroame Fanconi diagnosticate la vîrsta adultă începuseră în copilărie nu se cunoaște exact raportul între cele două forme.

În forma adultă sînt caracteristice: durerile osoase (de coloană și membre inferioare), astenia musculară. Anomaliile urinare pot preceda manifestările clinice și sînt identice cu cele din forma infantilă. La adult, sînt caracteristice osteoporoza și osteomalacia cu pseudofracturi.

Pielonefrita poate complica evoluția sindromului și determina instalarea insuficienței renale.

Dintre anomaliile renale, glicozuria și hiperaminoaciduria generalizată sînt cele mai constante. Acidoza, cînd există, este de tip proximal, corectabilă prin hidroclorotiazidă. Apariția ei favorizează hiperparatiroidismul secundar și rahitismul. Bolnavii au hipofosfatemie cu calcemie normală și creșterea fosfatazelor alcaline serice. Calcemia este normală sau crescută. Există hipokaliemie și hiperkaliurie. Se pare că nu există și o tulburare de absorbție intestinală a calciului și fosforului (37).

S-a descoperit că bolnavii cu sindrom Fanconi excretă mari cantități de lizozim și lanțuri ușoare de proteine.

Tratament. În sindroamele Fanconi secundare, tratamentul se adresează bolii de bază, cînd acest lucru este posibil.

S-au încercat terapii vizînd regenerarea grupărilor active sulfhidrilice (de tip D-Penicilamină), dar rezultatele nu au fost încurajatoare.

Terapia de corecție a dezechilibrelor generate de sindromul Fanconi este reprezentată de substituția pierderilor prin dietă adecvată și/sau administrare medicamentoasă de calciu, fosfați, sodiu, potasiu.

Tratamentul acidozei contribuie și la ameliorarea manifestărilor osoase. Se recomandă soluția Shohl, formată din 98 g citrat de sodiu și

140 g acid citric la 1 litru, dar se pot folosi și soluțiile molare de bicarbonat de sodiu.

În scopul amorsării calcificării osoase normale se recomandă doze mari de vitamina D (50 000—400 000 u.i./zi). Vitamina D îmbunătățește funcția tubulară renală, reducînd aminoaciduria și glicozuria, precum și pierderea renală de bicarbonat, probabil prin reducerea hiperparatiroidismului secundar.

Terapia de substituție, menționată mai sus, ameliorează simptomatologia în cele mai multe cazuri de sindrom Fanconi.

Sindromul Lignac-Fanconi infantil (cistinoza) evoluează grav, chiar sub terapie de substituție. Transplantul renal la acești copii reprezintă singura șansă. În cazurile în care s-a practicat, transplantul a evoluat favorabil, pe biopsiile postoperatorii neevidențiindu-se cristale de cistină în epiteliile tubulare proximale (ele au fost prezente numai în celule inflamatorii interstițiale din grefă) (37).

SINDROMUL OCULO-CEREBRO-RENAL (Lowe)

Definiție. Este o boală genetică cu sindrom Fanconi, la care se asociază un sindrom neurologic (hipotonie musculară și areflexie tendinoasă), o întîrziere mintală severă, precum și tulburări oculare reprezentate de cataractă congenitală bilaterală, cu sau fără glaucom, care duce la cecitate. Boala a fost descrisă prima dată în 1952 de Lowe la 3 băieți din aceeași familie. Ulterior, s-a adăugat și alte cazuri (Bickel, Royer).

Fiziopatologie și genetică. Boala se transmite recesiv legat de sex. Purtătoarele, femei, par să prezinte și ele unele anomalii urinare și, destul de frecvent, cataractă.

Sindromul Fanconi are multe particularități. Unii autori afirmă că acidoza în sindromul Lowe ar fi, mai frecvent, de tip distal decît proximal (36). Glicozuria este rară și nu a fost observată decît în cîteva cazuri și atunci intermitent. Capacitatea de concentrare a rinichiului este în general normală. În descrierea sa inițială, Lowe susține existența, pe lîngă aminoacidurie, și a unei organicacidurii, precum și existența unei tulburări severe de amoniogeneză. Aceste anomalii sînt discutabile așa cum a rezultat din comunicările ulterioare.

Fiziopatologia sindromului Lowe nu este lămurită. Manifestările nervoase sînt datorate unor procese de demielinizare cu depozite grase în spațiile perivasculare, evocînd aspectul de leucodistrofie familială. În rinichi s-au descoperit dilatări și atrofii tubulare, interesînd segmente diferite ale tubului, însoțite de fibroză interstițială (37). Explicația apariției acestor anomalii este neclară.

S-a invocat o anomalie interesînd acizii organici sau metabolismul ornitinei, dar nici una nu a fost dovedită.

Tablou clinic. Boala este recunoscută clinic între 2 și 30 de ani. Bolnavii au un aspect caracteristic: cap mare, cu fruntea încrețită, urechi mari, nas înfundat, desen venos accentuat la nivelul craniului. Starea generală este alterată. Copiii au tulburări de creștere, unii dintre ei rămînînd nanici. Episoadele febrile sînt frecvente. Osteoporoza este întîlnită mai des decît rahitismul.

Din punct de vedere neuropsihic există o întîrziere psihică, cu un coeficient de inteligență sub 50, dar și o întîrziere motorie. Examenul neurologic evidențiază hipotonie musculară și areflexie osteotendinoasă. EEG și EMG sînt normale. Pneumoencefalografia arată dilatarea moderată a cavităților ventriculare (37).

Dintre semnele oculare, cel mai comun este cataracta. Glaucomul este prezent în 1/3 din cazuri și poate apărea după intervenția pentru cataractă. Este un glaucom simplu sau chiar un hidroftalmos congenital.

Copiii au un nistagmus de orientare datorat scăderii acuității vizuale.

Din punct de vedere renal, bolnavii prezintă un sindrom Fanconi cu particularitățile menționate.

Evoluția sindromului Lowe are loc în trei faze: o fază inițială de latență, în care cataracta este singurul semn; o a doua fază de evolutivitate, în care se dezvoltă toată simptomatologia descrisă și o a treia fază, de stabilizare, în care dacă bolnavii au supraviețuit tulburărilor metabolice din faza a doua pot atinge vîrsta adultă.

Tratament. Tratamentul este simptomatic și vizează corectarea principalelor dezechilibre metabolice. Bolnavului i se face reeducare, cît este posibil, se intervine pentru cataractă și glaucom. Tulburările osoase se ameliorează prin corectarea acidozei cu bicarbonat și prin administrarea de vitamină D. (v. sindromul Fanconi).

SINDROMUL BARTTER

Definiție. Se caracterizează prin: hiperaldosteronism cronic cu pierdere de K^+ și alcaloză metabolică, hiperplazia zonei glomerulare din corticosuprarenală producătoare de aldosteron, hiperplazia aparatului juxtaglomerular cu creșterea activității reninei plasmatice.

Anomaliile se însoțesc și de un răspuns presor insuficient la administrarea de angiotensină, nanism, hiponatriemie, hipomagneziemie, hipercalciurie.

Fiziopatologie și genetică. Boala a fost descrisă prima dată de Bartter și colab. în 1962 (3). Deoarece cazurile descrise nu prezentau HTA, în ciuda unei reninemii crescute și a hiperaldosteronismului, autorii au avansat ipoteza unei areflectivități vasculare la angiotensină, care ar constitui un stimul cronic și ar genera hiperplazia aparatului juxtaglomerular. Ipoteza a fost susținută și de lipsa de răspuns presor a acestor bolnavi la administrarea de angiotensină (sau răspuns slab în comparație cu grupul de control).

Cercetări ulterioare au arătat că activitatea reninei plasmatice a acestor bolnavi poate fi diminuată prin perfuzie cu soluții de albumină sau soluții saline (deci prin creștere de volum plasmatic). Perfuzia unor asemenea soluții poate restabili la unii bolnavi și răspunsul presor la angiotensină. Aceste fapte neagă ipoteza areactivității vasculare la angiotensină, precum și a unei secreții autonome de renină. Rezultă că hiperproducția de renină (și hiperplazia aparatului juxtaglomerular) sînt consecinţa unor alte fenomene, legate ipotetic de mecanismele renale care guvernează eliminarea de sodiu şi potasiu (33).

Bolnavii cu sindrom Bartter au hipokaliemie cronică cu hiperkaliurie, fenomene care au fost puse pe seama hiperaldosteronismului cronic. Supraîncărcarea cu Na, Cl şi KCl nu modifică nivelele plasmatice ale K, Na şi Cl, dar în schimb debitul renal al acestor electroliţi creşte mult (fig. 11.4).

S-a constatat că pierderea renală de K^+ nu este dependentă numai de hiperaldosteronism (ablaţia corticosuprarenalelor la aceşti pacienţi nu duce la reducerea kaliurezei). Se pare că pierderea de K^+ este datorată unei tulburări de reabsorbţie a Na^+ în porţiunile proximale ale nefronului, care ar duce la excretarea unei cantităţi crescute de Na^+ spre tubul distal, unde reabsorbţia de Na^+ se face prin schimb cu K^+ (apărînd în acest fel kaliurie exagerată). Depleţia potasică severă la aceşti bolnavi antrenează dezvoltarea nefropatiei hipokaliemice.

Datele de mai sus conduc spre o anomalie tubulară a mecanismelor de reabsorbţie a Na^+, ca punct cheie în dezvoltarea sindromului Bartter. Unii autori susţin că tulburarea de reabsorbţie a Na^+ nu ar fi la nivelul tubului proximal, ci undeva mai distal şi anume în ansa ascendentă Henle,

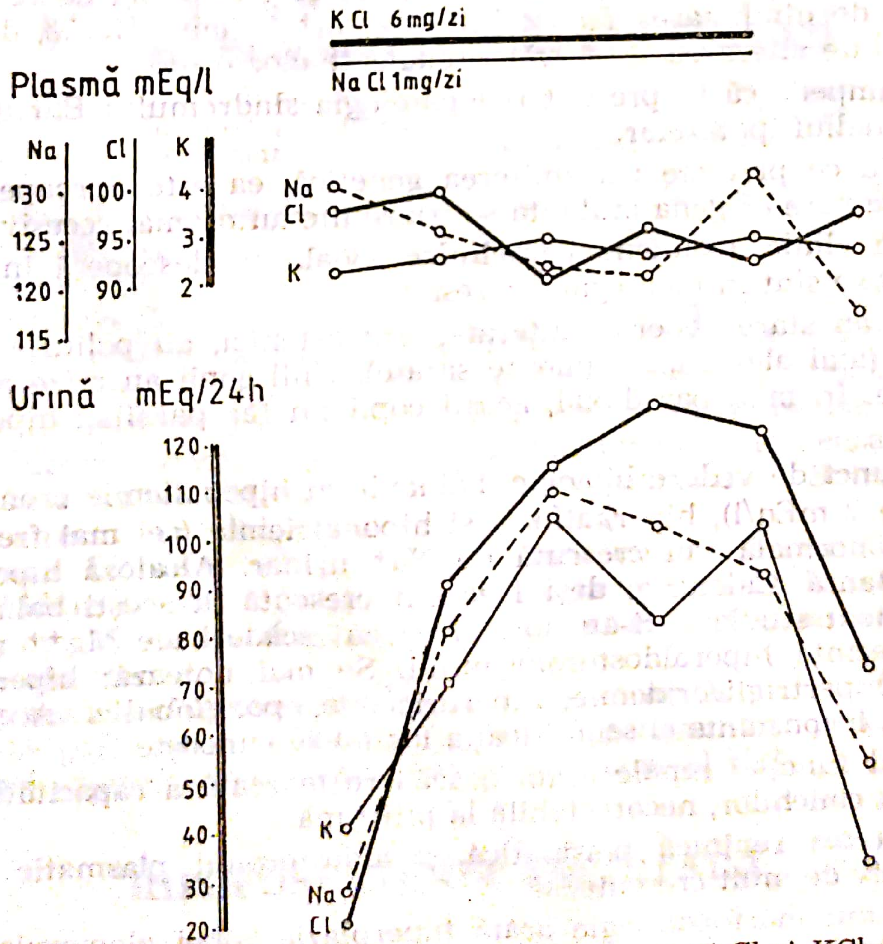


Fig. 11.4. Sindrom Bartter. Supraîncărcarea cu NaCl şi KCl nu modifică nivelurile plasmatice de K, Na şi Cl. În schimb, debitul urinar al acestor electroliţi creşte considerabil (Hamburger J. — Néphrologie, Flammarion Med. Sciences, p. 802, Paris, 1966).

în partea ei medulară. Cauza anomaliei rămîne necunoscută. Ea este responsabilă pentru tulburarea de concentrare a urinii observată la acești pacienți. Na^+ în exces ajuns în tubul distal este schimbat cu K^+ și H^+, rezultînd hipokaliemie și alcaloză metabolică.

Gall și colab. și Gardner și colab. (15) au descoperit la pacienții cu sindrom Bartter o tulburare în transportul de Na^+ eritrocitar (permeabilitate crescută a membranei la Na^+ în ambele sensuri). Dacă această tulburare de membrană interesează întreg organismul (și tubul) ar putea exista o hiponatriemie cronică cu hipovolemie care ar antrena, secundar (prin scăderea presiunii în arteriola aferentă), secreția de cantități crescute de renină.

Au fost descrise, de asemenea, anomalii morfologice ale maculei densa din tubul distal: hipercelularitate, picnoza nucleilor, existența unei membrane PAS-pozitive care separă macula densa de aparatul juxtaglomerular. Macula densa fiind sediul unui senzor pentru cantitatea de Na^+ care o traversează, senzor care stimulează secreția de renină la scăderea cantității de Na^+, alterările ei ar putea duce la o hiperreninemie cronică.

În sfîrșit, o altă ipoteză susține că în sindromul Bartter există o tulburare primară a transportului tubular de K^+. Depleția de K^+ este responsabilă de diminuarea reabsorbției de Na^+ în ansa Henle, de hiperreninemie și de alterarea conservării renale de clor.

Este limpede că în prezent fiziopatologia sindromului Bartter nu este decît în stadiul ipotezelor.

În ceea ce privește transmiterea genetică, ea este aproape la fel de incertă. Se pare că gena mutantă se transmite autosomal recesiv.

Tablou clinic, examene paraclinice. Boala se descoperă în copilărie. Ambele sexe sînt în mod egal interesate.

Copiii au stare generală alterată, sînt astenici, au poliurie, anorexie, vărsături (mai ales după alimente sărate). Unii copii au crize recidivante de tetanie. În mod paradoxal, acești copii nu fac paralizii hipokaliemice și HTA.

Din punct de vedere biologic, bolnavii cu hipokaliemie cronică severă (în jur de 2 mEq/l), hiperkaliurie și hiponatriemie (cel mai frecvent), cu eliminare normală sau crescută de Na^+ urinar. Alcaloza hipocloremică este constantă. Calciuria, deși frecvent crescută la acești bolnavi, nu a fost suficient studiată. S-au notat frecvent scăderi ale Mg^{++} seric, care sînt consecința hiperaldosteronismului. Se mai notează: hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie, hiperuricemie, poliglobulie. Aceste fenomene sînt inconstante și semnificația lor nu se cunoaște.

Studiul funcției renale arată o scădere marcată a capacității de concentrare a rinichilor, necorectabilă la pitresină.

Activitatea reninică plasmatică și aldosteronul plasmatic și urinar sînt excesiv de mult crescute.

Examenul morfopatologic arată hiperplazia zonei glomerulare a corticosuprarenalei, iar la nivelul rinichiului o hiperplazie a aparatului juxtaglomerular cu anomaliile menționate la nivelul maculei densa (fig. 11.5). Restul rinichiului este normal, cu excepția modificărilor generate de kaliopenie.

Evoluţia este cronică, ducînd la nanism şi leziuni renale kaliopenice. Accidentele de deshidratare acută pot fi fatale bolnavilor. Pubertatea este tardivă şi, la vîrsta adultă, pacienţii pot atinge o talie normală.

Tratament. Scopul principal al terapiei este corectarea hipokaliemiei. Pentru aceasta, se administrează spironolactonă asociată cu clorură de K^+.

Spironolactona se administrează în doze de 100 mg/zi (10—15 mg/kilocorp/zi la copil). La fel de eficace poate fi Triamterenul (10 mg/kilocorp/zi). Doza de clorură de K^+ necesară poate fi, uneori, foarte mare. Ameliorarea nivelelor serice de K^+ îmbunătăţeşte substanţial starea generală a bolnavului.

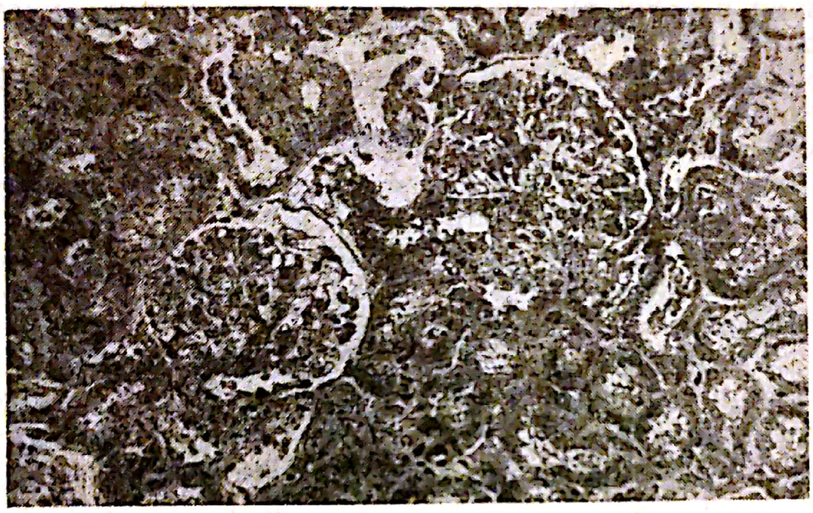


Fig. 11.5. Sindrom Bartter. Biopsie renală. Hiperplazia aparatului juxtaglomerular (Hamburger J. — Néphrologie, Flammarion Med. Sciences, Paris, 1966).

Administrarea unei medicaţii antialdosteronice generează o stimulare a secreţiei de renină, încît pare raţională administrarea concomitentă a unei medicaţii care inhibă secreţia de renină (beta-blocante). Deşi beta-blocantele (Propranolol) nu acţionează strict pe mecanismele fiziopatologice ale hiperreninemiei din sindromul Bartter (macula densa, scăderea presiunii în arteriola aferentă), asocierea Propranolol cu Spironolactonă pare să dea rezultate bune (Modlinger şi colab.).

Sindromul Liddle este o variantă a sindromului Bartter, descrisă în 1964 de Liddle şi colab. Sindromul se deosebeşte de sindromul Bartter prin prezenţa HTA asociată la o secreţie scăzută şi eliminare urinară scăzută de aldosteron.

Activitatea reninică plasmatică pare să fie normală.

Boala se pare că se transmite autosomal dominant şi pare a fi consecinţa unei anomalii de transport transmembranar al Na^+.

HIPOFOSFATEMIA EREDITARĂ

Definiţie. Este o anomalie genetică caracterizată prin: hipofosfatemie legată de o anomalie severă de reabsorbţie tubulară a fosfaţilor; rahitism sau osteomalacie de importanţă variabilă, care nu răspund la doze obişnuite de vitamina D; diminuarea absorbţiei intestinale a calciului.

Boala a fost descrisă prima dată în 1941 de Cristensen și colab. iar în 1942 Robertson și colab. au definit-o ca o tulburare majoră de reabsorbţie tubulară a fosfaţilor cu hipofosfatemie.

Deoarece anomaliile scheletice nu se corectează cu dozele fiziologice de vitamină D, boala a mai fost numită și rahitism familial vitamino-D-rezistent.

Fiziopatologie și genetică. Anomalia se transmite dominant, legat de sex, apărînd cu o frecvenţă mai mare la femei, dar cu o severitate mai mare la bărbaţi.

Fiziopatologia bolii este incomplet cunoscută, existînd mai multe variante ipotetice.

Unii autori consideră că tulburarea principală privește reabsorbţia fosfaţilor datorită unei anomalii a sistemelor care controlează funcţia transportorilor de membrană propriu-ziși (33).

Fiziologic, reabsorbţia fosfaţilor în tubii renali se realizează prin două mecanisme: unul care acţionează proximal, sensibil la parathormon (PTH), responsabil pentru reabsorbţia a 2/3 din fosfatul filtrat, și altul, acţionînd mai distal, sensibil la calciu și rezistent la parathormon.

În hipofosfatemia ereditară pare să fie afectat primul sistem, în sensul unei hipersensibilităţi la PTH (5). Bolnavii cu hipofosfatemie ereditară au nivele, în general, normale de PTH, iar perfuzia cu calciu antrenează o creștere a reabsorbţiei de fosfat (prin mecanismul distal). Alţi autori susţin că nu ar fi vorba de o hipersensibilitate la PTH. Dacă se suprimă total PTH circulant, mecanismul distal funcţionează la capacitatea lui maximă și atunci orice creștere, cît de modestă, a PTH circulant duce la creșterea fosfaturiei.

Administrarea de fosfaţi la acești bolnavi duce la ameliorarea simptomatologiei (posibil prin utilizarea la maximum a mecanismului distal).

Bolnavii au și o ușoară diminuare de absorbţie intestinală a calciului ceea ce ar antrena, teoretic, un hiperparatiroidism secundar. Acest mecanism nu pare să aibă un rol patogenic semnificativ.

Alţi autori consideră că mecanismul fiziopatologic de bază își are originea în metabolismul vitaminei D (36).

Vitamina D_3 (colecalciferolul) nu este activă biologic. În ficat ea este hidroxilată în poziţia 25 rezultînd 25-OH-colecalciferolul, cu activitate biologică de 4 ori mai mare decît a vitaminei D_3. În rinichi 25-OH-colecalciferolul suferă o a doua hidroxilare, rezultînd 1,25-OH-colecalciferolul, de 10—15 ori mai activ decît vitamina D_3. Vitamina D_3, respectiv derivaţii ei, răspund de: absorbţia intestinală a calciului, mobilizarea de calciu și fosfor din oase, menţinerea calcemiei stabile (1). Se pare că în hipofosfatemia ereditară există un defect enzimatic la a doua treaptă de hidroxilare (14). Tentativele terapeutice cu 1,25-OH-colecalciferol sînt încă în faza experimentală (17).

Tablou clinic. Examene paraclinice. Manifestările clinice apar cam în al doilea an de viaţă, cînd copilul începe să meargă. Iniţial, semnele de rahitism se confundă cu cele din rahitismul carenţial.

Apar deformări osoase ale membrelor inferioare (*coxa vara, genu valgum*, arcuări), îngroșări epifizare, mătănii costale, lărgirea rădăcinii nasului. Prima dentiţie cade prematur, iar dentina este de proastă calitate. Toate aceste semne se accentuează în ciuda tratamentului cu doze obișnuite de vitamină D și copilul ajunge la un nanism dizarmonic. Boala este activă pînă la adolescență, prezentînd recrudescențe, eventual cu ocazia sarcinii sau lactației. După vîrsta de 40 de ani apare osteomalacia. Bolnavii au o fatigabilitate severă și persistentă.

Biochimic este caracteristică hipofosfatemia.

Calcemia este ușor scăzută sau rareori normală, fosfatazele alcaline serice sînt constant crescute, fosfaturia este crescută. Bilanțul fosfo-calcic este negativ sau insuficient pozitiv pentru copilul în creștere.

Absorbția intestinală de vitamină D_3 este normală iar nivelul seric de PTH (radioimunologic) este normal.

Radiologic se constată leziuni epifizare și metafizare identice cu cele din rahitismul carențial, dar și modificări specifice: aspectul de plasă al tramei osoase, uneori generalizat la tot scheletul, Striurile Looser-Milkman sînt rareori observate. Corticala este densă (37).

Pe microradiografii osoase se observă lacune osteocitare intense, înconjurate de o zonă săracă în calciu, caracteristice afecțiunii.

Tratament. Rahitismul hipofosfatemic necesită doze mari de vitamină D. Se începe cu 10—25 000 u.i. vitamina D/zi, în asociere cu fosfor, 250—500 mg de 4 ori/zi. Dozele de vitamină D se cresc la fiecare 4—6 săptămîni.

Trebuie avute în vedere riscurile hipervitaminozei D și mai ales nefrocalcinoza, care poate antrena o insuficiență renală definitivă. Tratamentul trebuie supravegheat prin măsurarea calcemiei, a funcției renale și a calciuriei sau a fosfatazei alcaline. În caz de hipercalcemie tratamentul trebuie întrerupt imediat, pînă la reapariția semnelor de rahitism. Doza eficace de vitamină D trebuie menținută pînă la încheierea creșterii (36).

Fosforul pare să amelioreze simptomatologia chiar și în monoterapie (18). În asociere cu vitamina D se administrează în doze de 1—3 g/zi. Se recomandă mixtura Joulie:

Fosfat de sodiu dibazic	136 g/vol.;
Acid fosforic (NF 85%)	58,8 g/vol.;
Apă	q.s. 1 000 ml.

Mixtura conține 30,4 mg P/ml și se administrează 5—15 ml de 4—5 ori/zi. Tranzitor poate da diaree.

RAHITISMUL PSEUDOCARENȚIAL FAMILIAL HIPOCALCEMIC

După anul 1960 au fost descrise cîteva cazuri de rahitism avînd unele aspecte particulare. Această anomalie a fost numită rahitismul „pseudocarențial".

În rahitismul prin deficit de vitamină D, anomaliile biochimice cele mai caracteristice sînt: creșterea fosfatazei alcaline serice și diminuarea marcată sau absența calciuriei. De obicei este prezentă hipofosfatemia. În rahitismul „pseudocarențial", fosfatemia este nesemnificativ redusă, dar există o marcată hipocalcemie. Calciuria este normală sau scăzută. Fosfataza alcalină serică este crescută. Unii pacienţi prezintă aminoacidurie generalizată fără fosfatemie şi fără tulburări de reglare renală acido-bazică (5).

Cazurile descrise au prezentat o mare heterogenitate clinică şi genetică. În descrierea lui Royer (37), semnele clinice de rahitism au apărut la 2—4 luni, însoţite de hipotonie musculară, accese de tetanie, laringospasm, convulsii, spasm glotic. Acelaşi autor găseşte o transmitere genetică de tip autosomal recesiv. Există şi cazuri descrise la vîrste mai mari, cu mod de transmitere autosomal dominant.

Mecanismul fiziopatologic este necunoscut. Mulţi atribuie defectul unei deficienţe ereditare de activitate a enzimei 25-hidroxicolecalciferol--1-hidroxilazei renale, care acţionează la a doua treaptă de hidroxilare. Deficitul este numai ipotetic.

Boala răspunde la tratament cu doze mari de vitamină D şi calciu. Oprirea tratamentului antrenează, în 4—6 săptămîni, reapariţia semnelor de rahitism şi hipocalcemie. În continuare, bolnavii pot răspunde la doze obişnuite de vitamină D. Sînt cazuri în care simptomatologia se ameliorează, de la început, la doze obişnuite de vitamina D. Datorită acestui tip de răspuns la tratament acest rahitism a mai fost numit şi „vitaminodependent".

HIPERCALCIURIA IDIOPATICĂ

A fost descrisă prima dată în 1953 la un adult de Albright şi colab. Ulterior (în 1962) a fost descrisă şi la copil.

Anomalia principală este calciuria excesivă, care duce în unele cazuri la nefrocalcinoză, litiază cu oxalat sau fosfat de calciu, iar în alte cazuri la rahitism.

Fiziopatologie şi genetică. Transmiterea genetică nu este cunoscută. Există o netă preponderenţă a sexului masculin.

Mecanismul calciuriei nu este nici el cunoscut.

Observarea unor nivele scăzute de calciu fecal a dus la ideea unei absorbţii crescute de calciu la nivelul intestinului. Scăderea calciului din dietă scade şi nivelul calciuriei, dar argumentul nu este convingător. S-a sugerat un defect tubular de reabsorbţie a calciului şi anume, creşterea fracţiunii calciului neionizat în filtrat, care se reabsoarbe mai greu (5). Ipoteza nu a fost dovedită, iar transplantul unui rinichi de la un tată hipercalciuric la fiul său normal nu a dus la modificarea calciuriei după transplant.

Uneori se găsesc valori crescute ale parathormonului seric, dar aceste creşteri sînt secundare hipercalciuriei.

Mai interesantă este relaţia cu mecanismele renale de reabsorbţie a sodiului. Regimurile hiposodate şi hidroclorotiazida reduc nivelul calciuriei (fig. 11.6).

Tablou clinic. Examene paraclinice. La adult boala are ca unică manifestare litiaza urinară cu oxalat sau fosfat de calciu. La copil, se descriu două forme clinice: una benignă, asemănătoare cu a adultului, numită hipercalciurie litogenă (Zetterström și Rosenkranz) și alta, mai gravă, cu nanism, osteoporoză, nefrocalcinoză, defect de concentrare a urinii, proteinurie de tip tubular (Royer).

Nanismul, cînd apare, este armonios. Vîrsta osoasă, întîrziată, este însoțită de osteoporoză.

Din punct de vedere biochimic se constată o hipercalciurie, depășind de 2—5 ori normalul.

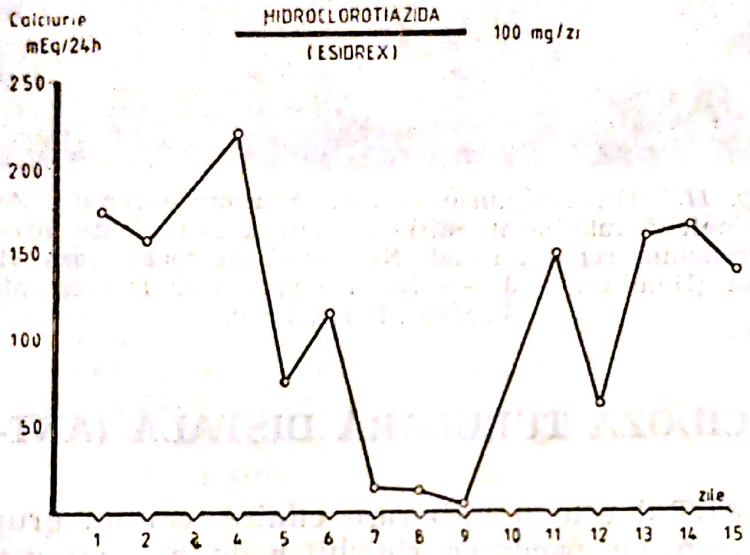


Fig. 11.6. Hipercalciurie idiopatică cu nanism, proteinurie și poliurie la copil. Administrarea de hidroclorotiazidă (Esidrex) scade calciuria la cifre normale pentru greutatea copilului (Hamburger J. — Néphrologie, Flammarion Med. Sciences, Paris, 1966).

Calciuria normală la copil este de 6—8 mg/kg/zi. În toate cazurile există un defect de concentrare a urinilor, insensibil la pitresină, dar care se corectează la normalizarea calcemiei. Funcțiile renale sînt, în rest, normale.

Proteinuria este frecventă, de tip tubular, cu globinurie predominantă.

Calcemia, fosfatemia, fosfataza alcalină serică sînt normale. Rareori există hipocalcemie.

Reabsorbția tubulară a fosfaților este diminuată.

Biopsiile renale practicate de Royer și colab. nu prezentau decît semne de nefrită interstițială, secundară, probabil, litiazei sau nefrocalcinozei (fig. 11.7).

Tratament. Rezultatele cele mai bune se obțin cu un regim sever hiposodat (10 mEq/zi) și relativ sărac în calciu (300 mg/zi). Pentru a diminua aportul de Na^+ se poate folosi hidroclorotiazida. Regimul hiposodat prelungit poate antrena un hiperaldosteronism secundar, motiv pentru care se recomandă administrarea sa intermitentă (2 luni din 3) și adăugarea de gluconat de potasiu.

Administrarea unui supliment de fosfor de 350—750 mg/zi a dus la reducerea calcemiei.

Nu se cunosc rezultatele acestui tratament pe termen lung.

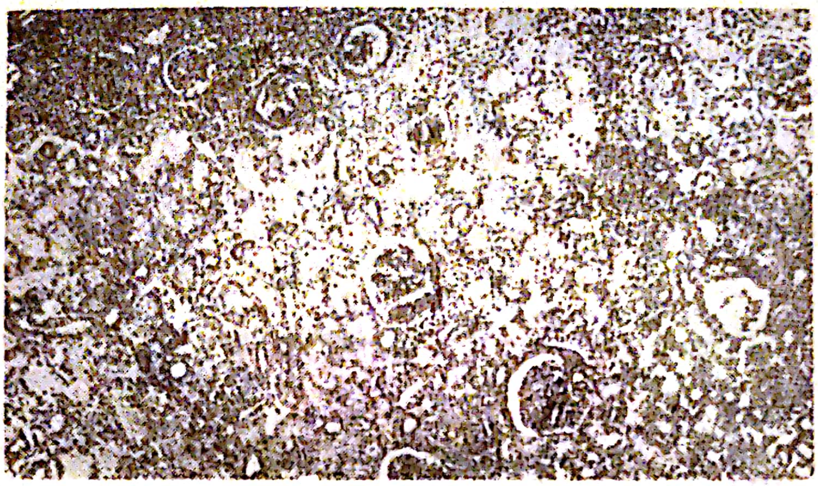


Fig. 11.7. Hipercalciurie idiopatică. Biopsie renală. Zone de nefrită tubulo-interstițială cronică, diseminate într-un parenchim renal normal. Nu există nefrocalcinoză vizibilă (Hamburger J. — Néphrologie, Flammarion Med. Sciences, Paris, 1966).

ACIDOZA TUBULARĂ DISTALĂ (ART-d)

Definiție. ART-d este o tulburare clinică sau un grup de tulburări caracterizate prin incapacitatea rinichilor de a excreta o urină acidă, ceea ce are drept consecință apariția unei acidoze metabolice cronice cu hipocloremie, hipopotasemie și hipercalciurie.

În forma distală, anomalia renală este localizată în tubul distal și constă într-un defect de realizare a gradientului de H^+ între lumenul tubular și celulă.

Fiziopatologie și genetică. Tulburarea poate fi primitivă sau secundară. ART-d secundară apare într-o serie de boli ca: hepatita cronică activă, alveolita fibrozantă, sindromul Sjögren. Forma primitivă este întîlnită atît sporadic, cît și în agregări familiare. Modul de transmitere sugerează o trăsătură autosomal dominantă, cu penetranță variabilă.

Rinichiul normal asigură homeostazia acido-bazică prin cîteva mecanisme, legate strîns între ele: excreția unor produși de metabolism anionici (fosfați, sulfați), reabsorbția (conservarea) bicarbonatului filtrat, secreția de ioni H^+ în schimb pentru sodiu, sinteza tubulară și excreția de amoniu (40).

Pacienții cu ART-d sînt incapabili să-și reducă pH-ul urinar sub 6 în cursul unei încărcări acide. Excreția acidității titrabile și amoniogeneza sînt normale, la fel ca și reabsorbția bicarbonaților. Tulburarea fundamentală pare să afecteze secreția H^+. Nu există deficiențe în elaborarea H^+, ci în stabilirea unui gradient de pH între celula tubulară și urină (36). În mod normal, 85% din ionii H^+ sînt secretați proximal, dar gradientul de pH urină-plasmă este doar de 3—4 ori mai mare, în timp ce în tubii distali și colectori gradientul de pH atinge valorile maxime (de 100 de ori în concentrația H^+) (40).

Cauza pentru care pacienții sînt incapabili să realizeze acest gradient nu este cunoscută. Există două ipoteze: prima susține că energia necesară pentru secreția de H^+, care este un proces activ, este insuficientă. A doua ipoteză consideră că secreția ionilor H^+ este normală, dar că ei sînt reabsorbiți imediat și în cantități anormale, datorită unei anomalii de membrană (37).

Bolnavii cu ART-d au în acest fel un permanent bilanț pozitiv al H^+, ceea ce duce la existența unei acidoze metabolice cronice, care face necesară utilizarea tampoanelor scheletice. Scăderea secreției de H^+ face ca la nivel distal schimbul Na^+—H^+ să fie înlocuit cu un schimb Na^+—K^+, cu depleție potasică și hiperaldosteronism secundar. Calciuria este ridicată, ca o consecință a acidozei cronice. Bilanțul calcic negativ sau insuficient pozitiv antrenează un hiperparatiroidism secundar. Hipofosfatemia este probabil secundară hiperparatiroidismului. pH-ul urinar crescut și hipercalciuria favorizează dezvoltarea unei litiaze sau nefrocalcinoze.

Hipocitraturia este o constatare prezentă întotdeauna. Cauza ei pare să fie acidoza intracelulară tubulară. Hipocitraturia contribuie la scăderea solubilității calciului. Bolnavii au și o tulburare de concentrare a urinilor, legată probabil de hipercalciurie (37).

Mulți bolnavi prezintă modificări de nefrită interstițială la examenul anatomopatologic, care sînt probabil consecința și nu cauza bolii. Încercările de a stabili o legătură între procesul renal și unele tulburări imunologice găsite la acești bolnavi nu au putut stabili o relație cauză-efect. Este posibil ca atunci cînd sînt prezente, anomaliile imune să reprezinte o altă boală cu ART-d secundară.

Tablou clinic. Examene paraclinice. Există trei forme de ART-d: completă, incompletă și tranzitorie. Forma incompletă reprezintă o formă de debut a formei complete.

Manifestările clinice apar din primele luni de viață și se caracterizează prin vărsături și defect de creștere. Copiii dezvoltă un nanism armonios, cu sete, poliurie, accidente de deshidratare, anorexie, fatigabilitate. Apar semne de rahitism cu întîrzierea maturării osoase, osteoporoză, curburi diafizare, *coxa vara*. La copilul mare și la adult, se găsesc semne de osteomalacie cu striuri Looser-Milkman.

Nefrocalcinoza, constantă, este uneori discretă, dar poate fi severă, cu aspect de alice de plumb ale medularei sau de pietrificare a piramidelor. Asocierea cu calculii urinari este frecventă.

Uneori pot apărea semne de paralizie periodică prin hipokaliemie, tetanie.

S-au descris 3 cazuri de asociere cu surditate nervoasă (21).

Din punct de vedere biochimic, acidoza metabolică hipercloremică cu bicarbonat plasmatic redus este regula. pH-ul urinar este 6,5—7,5. Hipocitraturia cu citratemie normală este prezentă frecvent.

Calciuria atinge valori de 10—20 mg/kg/zi (față de 6—8 mg/kg/zi cît este normal). Calcemia este normală sau scăzută. Hipofosfatemia cu creșterea *clearance*-ului fosfaților este inconstantă. Fosfataza alcalină serică este foarte crescută. În multe cazuri este prezentă hiperkaliuria cu hipokaliemie.

Defectul de concentrare a urinilor este rezistent la pitresină și se corectează odată cu corecția acidozei.

În forma incompletă, manifestările clinice sînt legate de nefrocalcinoză și litiază. Nu se găsesc semnele clinice de acidoză metabolică.

Această formă clinică este diagnosticată printr-un test de acidifiere a urinii cu clorură de amoniu.

Strategia diagnosticului acidozei renale distale este prezentată în fig. 11.8.

Se pare că determinarea citraturiei este o metodă mai bună de diagnostic pentru formele incomplete, care sînt de obicei forme de debut.

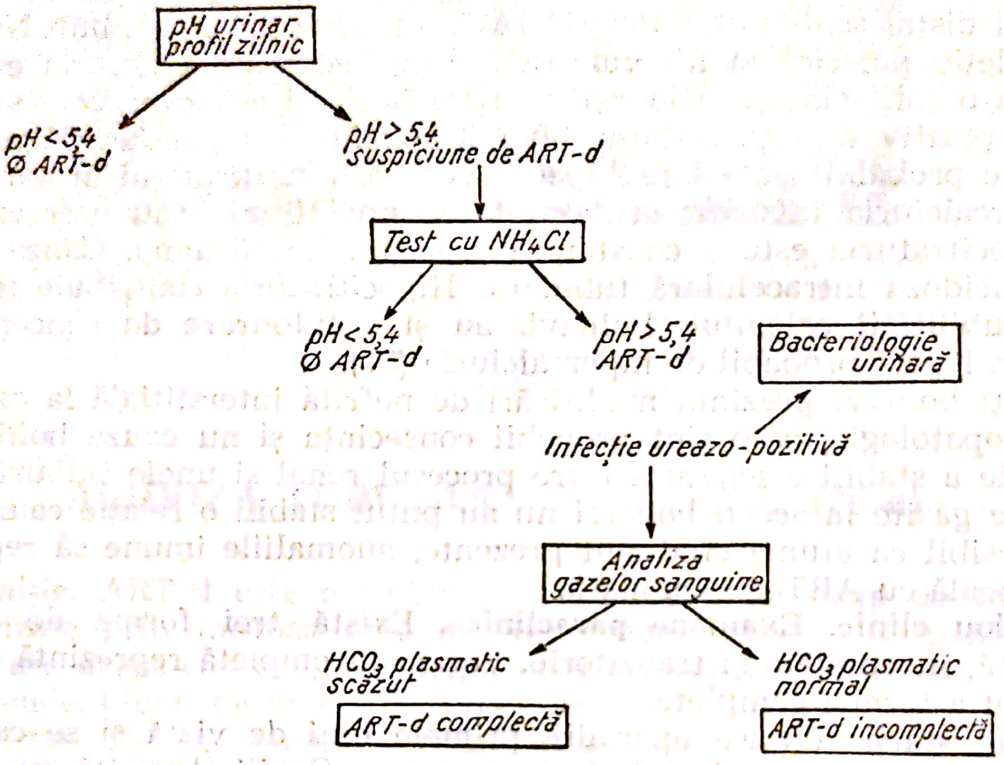

pH urinar profil zilnic
pH<5,4 Ø ART-d
pH>5,4 suspiciune de ART-d
Test cu NH₄Cl
pH<5,4 Ø ART-d
pH>5,4 ART-d
Bacteriologie urinară
Infecție ureazo-pozitivă
Analiza gazelor sanguine
HCO₃ plasmatic scăzut
HCO₃ plasmatic normal
ART-d completă
ART-d incompletă

Fig. 11.8. Strategia diagnosticului acidozei tubulare distale (ART-α) (după Sommerkamp).

Tratament. Scopul tratamentului este de a preveni nefrocalcinoza și anomaliile scheletice. În acest sens, se încearcă administrarea de cantități suficiente de bicarbonat sau de citrat, care să compenseze excesul de H^+.

Se utilizează fie Bicarbonat de Na^+ în doze de 1—3 mEq/kg/zi, fie soluție Shohl modificată (citrat de sodiu și potasiu). Dozele trebuie adaptate în așa fel, încît să se corecteze citraturia. Citraturia normală duce la solubilizarea calciului urinar și la scăderea riscului de litiază. Tratamentul durează toată viața. Kaliemia trebuie urmărită și, în cazul în care este scăzută, trebuie corectată (se poate folosi și bicarbonat de potasiu).

ACIDOZA TUBULARĂ PROXIMALĂ (ART-p)

Forma primitivă de ART-p este mult mai rară decît ART-d. Anomalia principală este situată în tubul proximal și constă într-o diminuare a reabsorbției bicarbonaților.

Fiziopatologie și genetică. Puținele cazuri descrise sugerează o transmitere recesivă legată de sex (37).

Natura exactă a anomaliei nu se cunoaște. Bolnavii prezintă acidoză metabolică cronică prin pierderea urinară de bicarbonați.

Secreția de H^+, este normală sau chiar crescută. Reabsorbția bicarbonaților este legată de secreția de H^+ prin două mecanisme: unul sub influența anhidrazei carbonice, care accentuează sinteza și disocierea bicarbonatului plecînd de la CO_2 și H_2O, și al doilea dependent de pCO_2, independent de anhidraza carbonică, în care are loc o reacție tot între CO_2 și apă (40). Nu se știe care din mecanisme este alterat în ART-p. Rezultatele studiului activității anhidrazei carbonice sînt discordante (în unele cazuri s-a găsit scăderea activității izoenzimei B).

În mod fiziologic, HCO_3^- este prezent în urină numai dacă nivelul său plasmatic depășește 26—28 mEq/l, valoare considerată „prag renal". În ART-p acest „prag" este mult coborît. Bicarbonatul se elimină în cantități mari chiar la valori scăzute ale concentrației serice.

Deoarece mecanismul de acidifiere distal funcționează normal, urinile sînt acide și proba de acidifiere a urinii este normală. Absorbția intestinală a bicarbonaților la pacienții cu ART-p este discret diminuată, dar există un transfer crescut de bicarbonați din sînge în lumenul intestinal. Pierderea intestinală ar fi cantitativ mai importantă decît cea renală. Ipoteza mai trebuie verificată.

Tablou clinic. Examene paraclinice. Spre deosebire de ART-d, în ART-p singura manifestare clinică este întîrzierea în creștere. Nu există nefrocalcinoză sau litiază și nici semne tipice de rahitism. Biochimic, se constată acidoză metabolică cu hipercloremie, pH urinar crescut, cu bicarbonaturie abundentă și kaliurie crescută. Calciuria este aproape normală. Nu există de obicei hipopotasemie. Lipsesc alte anomalii renale, iar biopsiile renale sînt normale.

Proba de încărcare acidă cu clorură de amoniu duce la scăderea pH-ului urinar în jur de 4,9—5,2, nefiind însă un test diagnostic valabil.

Diagnosticul se bazează pe scăderea bicarbonatului plasmatic, în timp ce bicarbonatul urinar este excesiv.

Lizozimuria este prezentă; deși semnifică, de obicei, o tulburare funcțională de tub proximal, ea este prezentă și în ART-d.

ART-p primară trebuie deosebită de formele secundare prezente în: sindromul Fanconi și Lowe, cistinoză, tirozinoză, boala Wilson, galactozemie, intoxicații cu metale grele (cadmiu, mercur), hiperparatiroidism, în timpul reacției de rejecție a grefei după transplant.

Tratamentul vizează corecția acidozei, care antrenează ameliorarea creșterii copilului. Bolnavii cu ART-p necesită doze mari de bicarbonat, 10 mEq/kg/zi, datorită pierderilor mari urinare. Nu sînt necesare alte corecții biochimice.

DIABETUL INSIPID REZISTENT LA PITRESINĂ

Există un număr de afecțiuni ereditare renale care mimează deficite hormonale și care sînt, de fapt, defecte de recepție renală a unor mesageri hormonali normali. Printre acestea se numără și diabetul insipid nefrogen.

Boala a fost descrisă în 1945, dar a fost definită ca o afecțiune cu origine renală în 1947 (Williams și Waring și colab.).

Fiziopatologie și genetică. Fiziopatologia bolii este în raport cu imposibilitatea rinichilor de a concentra urina, rezultînd secundar poliuria și polidipsia. Administrarea de vasopresină exogenă nu duce la concentrarea urinii sau, în orice caz, răspunsul este insuficient. Defectul de concentrare a urinilor ar putea apare prin trei mecanisme: sosirea la nivelul tubului distal și colector a unei cantități crescute de urină; o anomalie a mecanismului contra-curent și lipsa activității vasopresinei. Studiile de microdisecție arată, la unii pacienți, o scurtare a tubilor proximali, ceea ce ar favoriza o reabsorbție izoosmotică insuficientă, cu apariția la capătul proximal al tubului distal a unui flux urinar exagerat. Nu există date care să confirme anomalii ale sistemului contra-curent. Lipsa de răspuns la vasopresină duce la ipoteza unui defect de tub distal sau colector, legat de activitatea hormonului la acest nivel.

Cantitatea de vasopresină serică este normală la acești bolnavi, iar efectele ei vasomotor și digestiv sînt normale, de unde rezultă că nu există o distrucție rapidă, anormală, a acesteia. Rinichiul se comportă ca și cum ar fi insensibil la acțiunea vasopresinei. La nivelul tubului, vasopresina este recunoscută de un receptor care antrenează activarea adenilciclazei și producerea de AMP-c, ce funcționează ca un mesager secund. În acest mecanism intervin concentrația în Ca^{++} și o prostaglandină-PGE_1.

Vasopresina și implicit AMP-c acționează pe tubul distal, la nivelul porilor, crescînd permeabilitatea osmotică pentru apă de la polul vascular la suprafața lumenală a celulei tubulare. Unii autori susțin că această creștere de permeabilitate se realizează prin stimularea hialuronidazei (37).

În diabetul insipid nefrogen, defectul ereditar ar putea fi localizat în receptor, în sistemul adenilciclază-mesager secund sau în structura care răspunde la AMP-c. Nu se cunoaște care din aceste etape este atinsă.

Din punct de vedere genetic, boala este foarte heterogenă. Cele mai multe cazuri sugerează o transmitere dominantă X-linkată, cu preponderența bolii la bărbați și expresie variabilă la femei. Alte *pedigree*-uri sugerează o transmitere autosomal dominantă, cu penetranță variabilă.

Tablou clinic. Examene paraclinice. Simptomatologia debutează din primele zile de viață, cu febră, anorexie, vomă, accidente de deshidratare cu hipernatriemie, întîrziere staturo-ponderală. Uneori boala se manifestă la abandonarea laptelui matern, odată cu o supraîncărcare osmotică alimentară. Un semn important este setea excesivă și particulară pentru apă. Semnul major este poliuria (ajungînd la sugar la 500—1 000 și chiar 2 000 ml/24 h).

Pe măsura creșterii copilului, apar și semne de întîrziere în dezvoltarea psihică (copilul se izolează din punct de vedere social). Majoritatea autorilor atribuie deficiențele psihice ale acestor copii accidentelor severe de deshidratare și condițiilor de dezvoltare precare generate de sete și poliurie.

După vîrsta de 2—4 ani se ajunge la un echilibru compatibil cu o bună stare psihică. Din punct de vedere biochimic, urinile sînt hipostenurice (D=1 001—1 008). Densitățile urinare pot crește în crizele severe de deshidratare, prin scăderea debitului de filtrare (afirmaţia este controversată).

Osmolaritatea urinilor nu depăşeşte 80—160 mOsm/l. *Clearance*-ul osmolar este normal, cel al apei libere este foarte crescut. Raportul osmolar urină-plasmă este întotdeauna subunitar.

Diagnosticul se bazează pe negativitatea testului cu tanat de pitresină (1 unitate/an vîrstă, pînă la 10 unităţi pe zi — 3 zile, sau pitresină i.v. în perfuzie sau pulverizare nazală) (37). La aceşti bolnavi nu apar modificări ale debitului urinar, osmolarităţii urinare, *clearance*-ului de apă liberă şi raportului osmolar urină/plasmă. La copil există şi alte cauze de poliurie insipidă rezistentă la pitresină: malformaţii de căi urinare, hipokaliemie cronică idiopatică, hipercalciurie idiopatică, cistinoză, acidoză tubulară. Modificările histologice nu sînt caracteristice şi biopsia nu este utilă pentru diagnostic.

S-au descris dilatări de tubi distali şi colectori, care reprezintă probabil consecinţa poliuriei. În unele cazuri, s-au găsit tubi proximali anormal de scurţi. Din punctul de vedere al microscopiei electronice se pare că există un catabolism lipidic alterat în membrana mitocondriilor din porţiunile distale ale nefronului. Semnificaţia acestor modificări nu se cunoaşte.

Tratament. Scopul tratamentului este de a menţine o stare de hidratare corespunzătoare, mai ales la copilul mic în cursul bolilor intercurente.

Suplimentarea de apă trebuie să fie constantă şi repartizată egal în cursul celor 24 de ore. În cazurile grave, la copilul mic, suplimentarea de apă se face prin gastrocliză.

Pe lîngă suplimentarea apei, din regim trebuie eliminate alimentele cu putere osmotică mare. Regimul desodat este dificil de aplicat la copil.

Mai recent se utilizează hidroclorotiazida în doze de 1—2 mg/kg/zi. Pe lîngă efectul natriuretic, ea are şi un efect de antidiureză apoasă prin scăderea *clearance*-ului apei libere. Acest efect este valabil şi în diabetul insipid adevărat. Pentru evitarea depleţiei de potasiu se pot adăuga antialdosteronice care cresc *clearance*-ul osmolar fără a modifica *clearance*-ul apei libere. Rezultatele sînt bune şi duc la ameliorarea creşterii şi uneori şi a întîrzierii mintale.

PSEUDOHIPOALDOSTERONISMUL

Afecţiunea a fost descrisă prima dată în 1958 către Check şi Perry.

Fiziopatologie şi genetică. Toţi pacienţii descrişi ulterior au fost de sex masculin, dar, boala fiind foarte rară, nu s-a putut stabili modul de transmitere.

Anomalia principală constă într-o pierdere excesivă de sare prin tubii renali. Reabsorbţia sodiului este guvernată de trei mecanisme: filtrarea glomerulară, factorul „al treilea“ şi aldosteron. Boala descrisă în 1958 sugerează o lipsă de receptivitate a tubului renal la aldosteron. Secreţia adevărată de aldosteron este mult crescută la aceşti pacienţi, iar excreţia urinară de tetrahidroaldosteron atinge nivele deosebit de mari (400 micrograme în 24 de ore faţă de 2,5—10 micrograme cît este normal). Excreţia urinară răspunde însă normal la încărcarea sau restricţia de sare (37).

Aldosteronul are drept „organe țintă“ celulele epiteliale, în special din colon și tubul renal. S-a identificat un receptor de aldosteron și la nivelul membranei nucleare. Studiul acestui receptor la unul dintre pacienți (pe fragment de mucoasă colonică) a arătat o funcționalitate normală. Unii autori consideră că defectul este datorat unei imaturități enzimatice celulare tubulare, în ceea ce privește transportul de sodiu (15). Această ipoteză ar explica eliberarea de necesarul de supliment de sare care a apărut la toți pacienții după vîrsta de 2 ani.

Tablou clinic. Examene paraclinice. Manifestările apar din primele zile de viață și constau în: anorexie, greață, vărsături, stagnarea creșterii în greutate. Examenul clinic confirmă semnele de deshidratare. Diureza este normală și uneori există chiar poliurie.

Biochimic, boala se manifestă ca un sindrom de pierdere de sare cu hipernatriurie și hiposodemie, hipocloremie, hiperpotasemie. Hiposodemia este uneori mascată de hemoconcentrație.

Funcțiile renale sînt normale, cu excepția episoadelor severe de deshidratare.

Tetrahidroaldosteronul urinar este foarte mult crescut. Anomaliile nu se corectează la administrarea de aldosteron și mineralocorticoizi.

Biopsiile renale au fost normale.

Afecțiunea trebuie diferențiată de sindroamele de pierdere de sare sensibile la mineralocorticoizi (hiperplazii virilizante de suprarenale, hipoaldosteronismul ereditar) și de nefropatiile complexe cu pierdere de sare (malformații de căi urinare, rinichi polichistici, nefronoftizie). Evoluția este favorabilă dacă au fost depășite eventualele crize de deshidratare acută. După vîrsta de 2 ani, boala este din ce în ce mai bine tolerată și se poate reface handicapul staturo-ponderal.

Tratamentul se reduce la un supliment zilnic de sare (3—6 g), capabil să amelioreze simptomatologia. Acest supliment poate fi scăzut sau chiar eliminat, copilul eliberîndu-se de acest necesar, așa cum s-a arătat mai sus, după 2—4 ani.

PSEUDOHIPOPARATIROIDISMUL

PSEUDOHIPOPARATIROIDISMUL TIP I (PHP TIP I)

A fost descris prima dată în 1942 de Albright (boala se mai numește și osteodistrofia renală Albright) ca o afecțiune asociind un sindrom biologic de insuficiență paratiroidiană la o dismorfie osoasă și întîrzierea mintală.

Fiziopatologie și genetică. Boala se manifestă ca o lipsă de răspuns renal și scheletic la parathormon (PTH), cu hipocalcemie și hiperfosfatemie, în timp ce concentrația serică de parathormon este crescută de 2—5 ori față de normal. Administrarea de parathormon induce, în mod normal, un răspuns fosfaturic, prin reducerea reabsorbției proximale de fosfat (40). Răspunsul fosfaturic este mediat de mecanismul adenilciclază-AMP-c, așa încît administrarea de parathormon induce, în mod normal, și o creștere a eliminării urinare a AMP-c de 10—20 de ori. Pacienții cu PHP tip I nu au nici răspuns fosfaturic, nici eliminare crescută de

AMP-c după administrare de PTH. Această constatare a dus la ipoteza unei lipse de activare a adenilciclazei la administrarea de PTH, dar studiile pe cortex renal, prelevat de la unul din pacienţii cu PHP-1, au arătat un răspuns normal al adenilciclazei la PTH.

Pe de altă parte, administrarea de AMP-c provoacă o fosfaturie bruscă la aceşti pacienţi.

Aceste observaţii conduc la ideea că există o insuficienţă izolată de AMP-c la un anumit nivel din tubul renal, responsabil de medierea reabsorbţiei de fosfat. În sprijinul acestei ipoteze vine şi constatarea că administrarea de teofilină, inhibitoare de fosfodiesterază (enzima care catalizează conversia AMP-c în AMP) induce un răspuns fosfaturic fără creşterea eliminării de AMP-c (33).

Studiile de kinetică a calciului sugerează că mecanismele de reabsorbţie a Ca^{++} din nefronul distal, dependente de PTH, sînt parţial intacte.

Creşterea concentraţiei de calcitonină în tiroida pacienţilor cu PHP-I sugerează mai curînd o consecinţă a hipocalcemiei prelungite decît o cauză a ei (37).

Modul de transmitere nu se cunoaşte. S-au sugerat transmiteri de tip dominant x-linkat sau autosomal, sau chiar autosomal recesiv.

Tablou clinic. Examene paraclinice. Simptomele apar, de obicei, precoce, din primul an de viaţă. Întîrzierea staturală este semnul cel mai caracteristic. Oasele sînt scurte (mai ales metacarpienele şi metatarsienele), cu suduri precoce şi epifize invaginate în metafize. Apar calcificări anormale în zonele periarticulare, muşchi, nucleii de la bază, exostoze la punctele de implantare a fasciilor şi tendoanelor. Frecvent există tetanie, convulsii.

Biochimic sînt prezente hipocalcemia, hiperfosfatemia, hipocalciuria, PTH circulant crescut; lipseşte răspunsul fosfaturic la administrarea de PTH, ca şi răspunsul hipercalcemic.

Tratament. Pacienţii răspund bine la doze mari, administrate pe termen lung, de vitamină D. Se administrează 25 000—200 000 u.i. vitamină D/zi, cu asocierea unui supliment de calciu. Bolnavii cu PHP-I prezintă extrem de rar semne de intoxicaţie cu vit. D.

PSEUDOHIPOPARATIROIDISMUL TIP II
(PHP tip II)

După descrierea din 1942, Albright descrie în 1952 un tip similar de dismorfie, dar pacientul avea niveluri serice normale de fosfat şi calciu. Sindromul a fost numit pseudo-pseudohipoparatiroidism (PPHP) sau PHP-II (37). Alţi autori consideră PPHP ca o variantă genetică a PHP-I (33) şi numesc PHP-II o afecţiune descrisă în 1973 de Drezner şi colab. (10), caracterizată prin hipocalcemie cu tetanie, fosfatemie normală şi niveluri circulante de PTH crescute. Administrarea de PTH determină, la aceşti pacienţi, o creştere marcată a excreţiei urinare de AMP-c, care este bazal crescut fără să existe răspuns normocalcemiant sau fosfaturic. Boala se manifestă ca o lipsă de răspuns celular la AMP-c. O asemenea tulburare nu mai este cunoscută la om, dar a fost observată la mutanţi de *E. coli*.

Rodriguez și colab. au studiat un pacient cu PHP-II, la care răspunsul fosfaturic la PTH se normaliza după normalizarea calcemiei. Mecanismul acestui fenomen nu este elucidat. Calciul poate inhiba activitatea adenilciclazei renale, dar constituie în același timp un mediator intracelular pentru unele din efectele AMP-c. Autorii au sugerat o creștere a permeabilității membranei pentru calciu, cu o lipsă de răspuns la PTH prin tulburări în distribuția intracelulară a calciului și, consecutiv, în transportul fosfaților, în ciuda unui sistem adenilciclază-AMP-c normal.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVA

1. AVIOLI L. V., McDONALD J. E., LUND J., DE LUCA H. F. — Metabolism of vitamin $D3^{3}H$ in human subjects: distribution in blood, bile, feces and urine, *J. Clin. Invest.*, 1967, 46, 983.
2. BALSAN S., GARABEDIAN M. — 25-Hydroxycholecalciferol: a comparative study in deficiency rickets and different types of resistant rickets, *J. Clin. Invest.*, 1972, 51, 749.
3. BARTTER F. C., PRONOVE P., GILT J. R. jr., Mac CARDLE R. C. — Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis, *Am. J. Med.*, 1962, 33, 811.
4. BRICKMAN A., COBURN J. W., KURAKAWA K. și colab. — Actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with hypophosphatemic vitamin D resistant rickets, *N. Engl. J. Med.*, 1973, 298, 495.
5. CALEAGNO L. PH., HOLLERMAN E. C. — Hereditary renal diseases and some defects of renal tubular transport. In: Rubin, M. I. and Barrat M. T.: Pediatric nephrology, Ed. Williams and Wilkins Comp., Baltimore, 1976.
6. CANKI NINA, DEBEVEC MARIJA, KENDA SILVA, RAINER S. — Présentation d'un cas de syndrome oculo-cerebrorénal chez un nouveau-né, *J. Génet. hum.*, 1976, 24, 269.
7. CRAWHALL J. C., SCOWEN E. F., WATTS R. W. D. — Further observations on the use of D-penicillamine in cystinuria, *Br. Med. J.*, 1964, 1, 1411.
8. DE LUCA H. F. — The kidney as an endocrine organ involved in the function of vitamin D, *Am. J. Med.*, 1975, 58, 39.
9. DENT C. E., SENIOR B. — Studies on the treatment of cystinuria, *Br. J. Urol.*, 1955, 27, 317.
10. DREZNER M., NEELSON F. A., LEBOVITZ H. E. — Pseudohypoparathyroidism Type II: a possible defect in the reception of the cyclic AMP signal, *N. Engl. J. Med.*, 1973, 289, 1056.
11. EARP H. S., NEW R. L., GITELMAN H. J., RICHMAN R., DE LUCA H. F. — Effects of 25-hydroxycholecalciferol in patients with familial hypophosphatemia and vitamin D-resistant rickets, *N. Engl. J. Med.*, 1970, 283, 627.
12. EASTMOND C. J. — Diffuse alveolitis as complication of penicillamine treatment for rheumatoid arthritis, *Brit. Med. J.*, 1976, 4, 1506.
13. ERKELENS D. W., STATIUS VAN EPS L. W. — Bartter's syndrome and erytrocytosis, *Am. J. Med.*, 1973, 55, 711.
14. FRASER D., KOOH S. W., KIND H. P., HOLICK M. F., TANATA I., DE LUCA H. F. — Pathogenesis of hereditary vitamin D dependent rickets: an inborn error of vitamin D metabolism involving defective conversion of 25-hydroxyvitamin D to 1-alfa, 25-dihydroxyvitamin *N. Engl. J. Med.*, 1973, 289, 817.
15. GARDNER J. D., SIMOPOULOS A. P., LAPEY A., SHIBOLET S. — Altered membrane sodium transport in Bartter's syndrome, *J. Clin. Invest.*, 1972, 51, 1565.
16. GEROCK W. — Primäre Tubulopathien, In: Sarre H.: Nierenkrankheiten, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1976.
17. GLORIEUX F. H., SCRIVER C. R., HOLICK M. F., DE LUCA H. F. — X-linked hypophosphatemic rickets: inadequate therapeutic response to 1,25-dihydroxycholecalciferol, *Lancet*, 1973, 2, 287.
18. GLORIEUX F. H., SCRIVER C. R., READE T. M., GOLDMAN H., ROSENTBOROUGH A. — Use of phosphate and vitamin D to prevent dwarfism and rickets in X-linked hipophosphatemia, *N. Engl. J. Med.*, 1972, 287, 481.

19. GOODMAN A. D., VAGNUCCI A. J., HARTRAFT P. M. — Pathogenesis of Bartter's syndrome, *N. Engl. J. Med.*, 1969, 281, 1435.
20. GREENE M. L., LIETMAN P. S., ROSENBERG L. E., SEEGMILLER J. E. — Familial hyperglycinuria: new defect in renal tubular transport of glycine and the iminoacids, *Am. J. Med.*, 1963, 54, 265.
21. GUIBAUD B., PARCHOUX J., LANGUE F., BOUISSON PH., BARTHE et LARBRE F. — Acidose rénale tubulaire distale avec surdité, *J. Génet. hum.*, 1979, 27, 157.
22. GUYTON A., — Textbook of medical physiology, Saunders Comp., Philadephia, 1976.
22 a. HARRIS H. şi colab. — The pattern of aminoacid excretion in cystinuria, *Ann. Human Genet.*, 1955, 19, 196—199.
23. HARRIS H., ROBSON E. B. — Cystinuria, *Am. J. Med.*, 1957, 22, 774.
24. HARRISON T. R. — Harrison's Principles of Internal Medicine, 8-th edition, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1980.
25. HELLIER M. D., PERRETT D., HOLDSWORTH C. D. — Dipeptide absorbtion in cystinuria, *Brit. Med. J.*, 1970, 4, 7821.
26. HOUSTON I. B., BOICHIS H., EDELMANN C. M. jr. — Fanconi syndrome with renal sodium lost and metabolic alkalosis, *Am. J. Med.*, 1968, 44, 638.
27. KURTZMAN N. A., WHITE M. G., ROGERS P. W., FLYNN J. J. — Relationship of sodium reabsorbtion and glomerular filtrate to renal glucose reabsorbtion, *J. Clin. Invest.*, 1972, 51, 127.
28. MILNE M. D. — Renal tubular dysfunction. In: Strauss M. B., Nell L. G. Diseases of the kidney, 2-nd edition, Little Brown, Boston, 1972.
29. McDONALD J. E., HENNEMAN P. H. — Stone disolution *in vivo*, and control of cystinuria with D-Penicillamine, *N. Engl. J. Med.*, 1965, 273, 578.
30. McSHERRY E., SEBASTIAN A., MORRIS R. C. jr. — Renal tubular acidosis (RTA) in infants: the several kinds, including bicarbonate-wasting, classic renal tubular acidosis, *J. Clin. Invest.*, 1972, 51, 499.
31. MORIN C. L., THOMPSON M. W., JACKSON S. H., SASS KORTSAK A. — Biochemical and genetic studies in cystinuria: Observations on duble heterozygotes of genotype I/II, *J. Clin. Invest.*, 1971, 50, 1961.
32. MORRIS R. C. jr. — An experimental renal acidification defect in patients with hereditary fructose intolerance II. Its distinction from classic renal tubular acidosis; its resemblence to the renal acidification defect associated with the Fanconi syndrome of children with cystinosis, *J. Clin. Invest.*, 1968, 47, 1648.
33. MORRIS R. C. jr., Mc INNES R. R., EPSTEIN C. J., SEBASTIAN A., SCRIVER C. R. — Genetic and metabolic injury of the kidney. In: Brenner B. M. and Rector F. C.: The kidney, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1976.
34. PUSCHETT J. B., RASTEGAR A., GENEL M., ANAST C., DE LUCA H. F. — Effect of 25-hydroxycholecalciferol on urine electrolyte excretion in hypophosphatemic rickets, *Lancet*, 1974, 2, 920.
35. ROSENBERG L. E., DURANT J. L., HOLLAND J. M. — Intestinal absorbtion and renal extraction of cystine and cysteine in cystinuria, *N. Engl. J. Med.*, 1965, 273, 1 238.
36. ROTH K. S., SEGAL S. — Tubulopaties Héreditaires et disfonctions tubulaires au cours des maladies héreditaires et des anomalies de developement rénal. In: Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J. P.: Néphrologie, Flammarion ed., Paris, 1979.
37. ROYER P., HABIB R., MATHIEU H., BROYER M. — Nephrologie Pédiatrique, Flammarion ed., Paris, 1975.
38. SCRIVER C. R. — Renal tubular transport of proline, hydroxyproline and glycine III. Genetic basis for moré than one mode of transport in human kidney, *J. Clin. Invest.*, 1968, 47, 823.
39. SCRIVER C. R., EFRON M. L., SCHAFER I. A. — Renal tubular transport of proline, hydroxyproline and glycine in health and in familial hyperprolinemia, *J. Clin. Invest.*, 1964, 43, 374.
40. TEODORESCU EXARCU I. — Fiziologia şi fiziopatologia excreţiei, Ed. Medicală, Bucureşti, 1980.
41. ZECK P., REVILLARD J. P. — Néphrologie clinique, Simep Editions, Paris, 1978.
42. ZOSIN C. — Nefrologie clinică, Ed. Medicală, Bucureşti, 1979.

12

NEFROPATII ÎN CURSUL SARCINII ȘI POST-PARTUM

Modificările fiziologice din cursul sarcinii creează condiții favorabile dezvoltării unor posibile suferințe renale. Principalele modificări sînt de ordin endocrin și mecanic.

Dintre *modificările endocrine* sînt de reținut cele care au efect asupra echilibrului hidro-electrolitic și pot influența tensiunea arterială și funcția renală.

Mărirea lobului anterior al hipofizei produsă de hiperplazia și hipertrofia celulelor cromofobe este cvasiconstantă.

Creșterea secreției de STH, și, legat de aceasta, o eliberare crescută de ACTH care provoacă o mărire a corticosuprarenalei, în special a zonei fasciculate, este de asemenea caracteristică.

Creșterea funcției suprarenalei cu producție și eliberare sporită de cortizol și aldosteron contribuie, împreună cu creșterea concentrației plasmatice de estrogeni, la bilanțul pozitiv al apei și sodiului, care are ca efect o creștere a greutății corpului în medie cu 400 g pe săptămînă sau 1 500 g pe lună, fără însă a depăși în total 12 kg. Hidratarea interesează spațiul interstițial și cel intravasal, nu însă și compartimentul intracelular.

Expansiunea spațiului intravascular determină o hipervolemie care modifică raportul dintre eritrocite (care cresc cu circa 25%) și plasmă (care crește cu 35%), astfel că hematocritul scade.

Această hidratare a fost denumită „hidremie de sarcină". Hipervolemia are ca urmare o creștere, începînd din a 10-a săptămînă de sarcină, a debitului cardiac. Hipervolemia și debitul cardiac ajung la valori maxime între săptămînile 32—36 de sarcină, cînd depășesc cu 25—30% valorile normale. Lor le corespunde creșterea circulației renale și a filtratului glomerular. Activitatea reninei plasmatice crește cu aproape de trei ori față de negravide, cu toată expansiunea spațiului extracelular și sporirea circulației renale, dar valorile tensiunii arteriale rămîn nemodificate.

Modificările mecanice sînt reprezentate de compresiunea progresivă pe care uterul o exercită asupra ureterelor. Aceasta, împreună cu dilatația tonogenă a bazinetelor și ureterelor, a căror capacitate crește de la 5—10 ml pînă la circa 50 ml, îngreuiază curgerea urinei, creînd condiții favorabile pentru apariția unei infecții urinare (pielonefrita gravidică).

Dacă în cursul gravidității pot apare un grup de suferințe vasculare și/sau renale pe care le provoacă însăși sarcina, unele manifestări vasculare și renale pot fi preexistente sarcinii. În cazul cînd sînt latente, ele pot deveni manifeste în cursul gravidității. Aceste două mari grupuri de manifestări vasculo-renale au fost clasificate din punct de vedere clinic în: 1) toxicoza sau nefropatia gravidică primară (TGP) și 2) toxicoza sau nefropatia gravidică secundară sau supraadăugată (TGS). Această clasificare este bazată pe paritatea bolnavelor și pe data apariției simptomelor vasculo-renale în cursul sarcinii (21).

Noi aspecte nosologice. În ultimii ani, diferențierea clasică între TGP și TGS este tot mai mult contestată, argumentîndu-se că nu se poate efectua o clasificare după cîteva criterii clinice, deoarece nici unul din acestea (paritate, apariția precoce sau tardivă a simptomelor, vîrsta bolnavelor, asociația între HTA, proteinurie și edem) nu permit să se prevadă substratul histologic al leziunilor renale și, deci, punerea unui diagnostic corect (1).

În stadiul actual al cunoștințelor, tulburările vasculo-renale din cursul gravidității sînt clasificate de cei mai mulți autori în două mari grupe: 1) HTA gravidică și 2) bolile renale din cursul gravidității (9).

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ (HTA) GRAVIDICĂ

Definiție. Prin HTA gravidică se înțelege o creștere a valorilor TA sistolice și diastolice față de valorile considerate normale în cursul gravidității (N=125—130/75—80 mmHg). Se admite că o gravidă este hipertensivă în cazul în care TA sistolică crește cu cel puțin 30 mmHg, iar cea diastolică cu 15 mmHg față de valorile normale, sau cînd TA este de cel puțin 140/90 mmHg, măsurată de două ori la un interval de 6 ore sau mai mult de 6 ore.

Incidență. HTA din cursul sarcinii reprezintă una dintre problemele cele mai importante ale patologiei sarcinii, incidența sa fiind evaluată pe diferite loturi de gravide între 5 și 15% (1).

Etiologie. Din punct de vedere etiologic, pe primul plan se situează HTA determinată direct de sarcină (TGP sau preeclampsia), în al doilea rînd HTA cronică (esențială) și în al treilea rînd HTA de origine renală. HTA gravidică provocată de alte cauze este rareori întîlnită.

Sullivan (17), trecînd în revistă datele din literatură asupra HTA gravidice (TA>120/80 mmHg), indică următoarea incidență privind cauzele HTA (tabelul 12.1).

Patogenie. Mecanismul patogenic al HTA provocată de starea de graviditate (preeclampsie) nu este încă cunoscut. Se pare că unul din factorii principali în producerea HTA din cursul gravidității, ca și tulburările asociate, este în strînsă legătură cu ischemia utero-placentară. Argumentele aduse în sprijinul acestui punct de vedere, atît cele clinice, cît și experimentale indică scăderea debitului sanguin utero-placentar.

Tabelul 12.1

Cauzele HTA gravidice (17)

Seriile din Londra	(%)
Toxemie	70
HTA cronică	25
Nefrită cronică	5
Seriile din New York	
Hipertensiunea determinată de sarcină	72,1
HTA esențială	13,9
HTA esențială cu preeclampsie supraadăugată	5,9
Glomerulonefrită	1,7
HTA neclasificată	6,3

Dovadă că placenta are rol hotărîtor în patogeneza preeclampsiei o constituie faptul că, odată cu îndepărtarea sa din uter, toate semnele clinice și alterările biologice dispar. Din datele experimentale obținute prin reducerea fluxului sanguin uterin în cursul sarcinii rezultă că ischemia uterină se însoțește de creșterea TA și apariția proteinuriei (8). Determinarea *clearance*-ului cu sulfat de dehidroepiandrosteron a arătat că alterările perfuziei utero-placentare apar înainte de instalarea HTA (7).

Deși cauza ischemiei utero-placentare nu este lămurită, pare posibil ca în această tulburare să fie implicați factorii care reglează fluxul utero-placentar și în care angiotensina și prostaglandinele ar avea rol important. Numeroase cercetări au stabilit că, în preeclampsie, sistemul renină-angiotensină prezintă o activitate mai scăzută, în comparație cu sarcina normală, însă reactivitatea vasculară față de angiotensina II exogenă este crescută (19). S-a sugerat că în HTA determinată de graviditate ar exista un deficit de prostaglandină (PGE_2) secretată la nivelul uterului, care în mod normal are o activitate puternic hipotensoare (18).

Un alt factor implicit în patogeneza preeclampsiei este reprezentat de anomaliile de coagulare declanșate, foarte probabil, de ischemia placentară. Placenta ischemică se însoțește de un proces de degenerare a țesutului trofoblastic, cu eliberarea de tromboplastină, care declanșează procesul de coagulare intravasculară. Ca urmare, se produc și leziunile de la nivelul endoteliului capilarelor glomerulare (11).

După Pattersen (cit. de 4a), în centrul patogeniei s-ar afla un deficit de progesteron care are ca urmare o activare a corticosuprarenalei cu eliberare de cortizol și apoi o stimulare a hipofizei cu eliberare de ACTH. Activarea corticosuprarenalei duce la o secreție sporită de renină care pune în acțiune mecanismul renină-angiotensină și duce la o producție crescută de noradrenalină. O altă serie de cercetări au atras atenția asupra rolului etio-patogenic al prostaciclinei, cunoscută ca cel mai puternic antiagregant trombocitar. Sinteza prostaciclinei crește în cursul sarcinii normale și pare a fi responsabilă de scăderea rezistenței periferice în condițiile creșterii volumului sanguin și a debitului cardiac. La gravidele cu preeclampsie, activitatea prostaciclinei este scăzută în vasele uterine și periferice placentare și în lichidul amniotic (Remuzzi, cit. de 4a). Scăderea sintezei de prostaciclină la nivelul unității feto-placentare este în relație cu scăderea perfuziei placentare și cu hipoirigarea consecutivă a fătului.

Așadar la mecanismul etio-patogenic participă, după datele cele mai recente, insuficiența placentară, deficitul de progesteron și scăderea producției de prostaciclină ca rezultat al unei insuficiențe vasculare grave (4a).

După o ipoteză mai recentă (Reidt H., Lison A. E. 1983), sarcina ar putea fi considerată ca un allotransplant în care riscul de eclampsie scade semnificativ după mai multe sarcini cu același partener și după transfuzii de sînge. În placentele din eclampsie există o tulburare a barierei imune. Modificările histologice din placentă și rinichi corespund celor din vasculitele imune sau din rejecția acută de transplant vascular; simptomele clinice sînt și ele asemănătoare. Aceasta face posibilă reacția imună la antigen endotelial fetal (non HLA), care poate explica modificările (considerate secundare) ale sistemului angiotensină-renină și cele ale sistemului coagulării ce sînt suprimate prin înlăturarea „antigenului" placentar.

Morfopatologie. În preeclampsie, examenul în microscopia optică evidențiază leziuni la nivelul glomerulilor, care apar măriți de volum, ischemici, cu camera de filtrare foarte redusă. Spațiile intercapilare sînt lărgite, cu celulele mezangiale vizibile. Uneori se asociază leziuni arteriolare.

În microscopia electronică se constată, de asemenea, hipertrofia celulelor endoteliale, lărgirea spațiilor intercapilare și hiperplazia celulelor mezangiale. Uneori, există „depozite fibrinoide" situate subendotelial, comprimînd citoplasma celulelor endoteliale.

Imunofluorescența indică prezența intensă și difuză de fibrină și derivați ai fibrinogenului la nivelul glomerulilor. Depozitele de imunoglobuline (cu deosebire IgG și IgM) pot fi prezente numai ocazional, sub forma de depozite granulare de-a lungul membranei bazale glomerulare.

Leziunile glomerulare din preeclampsie pot fi total reversibile după naștere. Tabloul morfopatologic a fost denumit și „endotelioză glomerulară primară" (Spargo și colab.) și a fost găsit mai frecvent la nulipare (75%) față de multipare (25%) (McCartney).

Alte leziuni renale întîlnite în HTA gravidică sînt analoge cu cele observate în HTA esențială sau caracteristice unei nefropatii organice.

Tablou clinic. HTA gravidică cuprinde tulburările hipertensive care pot exista înainte de sarcină, care pot apare în cursul sarcinii, chiar din primele trimestre sau numai în ultimul trimestru, în timpul nașterii, sau în primele 48 de ore *post-partum*. HTA poate fi tranzitorie sau de lungă durată, labilă sau stabilă, benignă sau malignă, primară sau secundară. Ea poate fi izolată sau asociată cu proteinurie și edem.

Clasificare. Deoarece, pînă în prezent, criteriile etio-patogenice ale HTA gravidice nu sînt precizate, clasificările HTA din cursul gravidității sînt arbitrare. Clasificarea preferată de noi reprezintă o sinteză a celor mai cunoscute clasificări menţionate în literatură (4, 9, 20):

I. *HTA determinată de starea de graviditate* (HTA specifică sarcinii): 1) HTA gestaţională; 2) Preeclampsie.

II. *HTA cronică* (de cauze diverse) *cu preeclampsie supraadăugată.*

III. *HTA primară* (esenţială) *şi sarcina.*

IV. *HTA secundară şi sarcina.*

V. *HTA neclasificabilă.*

I. Prin *hipertensiune determinată de starea de graviditate* se înţelege că tulburările hipertensive se datoresc prezenţei sarcinii. HTA dispare odată cu terminarea sarcinii.

1. *HTA gestaţională* (tranzitorie) se caracterizează prin apariţia HTA, de obicei în stadiile avansate sau în primele 48 de ore *post-partum,* la o gravidă care a fost normotensivă. HTA nu se însoţeşte de proteinurie şi edeme. Valorile TA sînt obişnuit moderate şi mai rar severe. Pacientele nu prezintă tulburări subiective sau modificări ale fundului de ochi. HTA se normalizează după naştere sau la un interval de 10 zile.

2. *Preeclampsia.* Sinonime: HTA specifică sarcinii, TGP, nefropatie gravidică primară, nefropatie disgravidică, disgravidie pură, gestoză tardivă.

Preeclampsia „tipică“ este un sindrom specific sarcinii, caracterizat prin HTA, proteinurie, edeme şi uneori anomalii de coagulare. Afecţiunea apare obişnuit la primipare, în ultimul trimestru, fără prezenţa unor tulburări vasculare şi/sau renale în antecedente. Din punct de vedere histologic, modificările renale se traduc printr-o glomerulită cu caractere particulare.

Incidenţa nu pare să depăşească 7% (5) la primipare.

Factorii favorizanţi — Vîrsta mamei: frecvenţa preeclampsiei este mai ridicată la vîrstele foarte tinere (15 ani), sau cele înaintate (după 30 de ani). — Rolul parităţii: afecţiunea apare obişnuit la primipare. — Factorii legaţi de sarcină: se observă o frecvenţă mărită în sarcinile gemelare, hidramnios şi molă hidatiformă. — Factorul genetic: frecvenţa crescută în anumite familii pare a fi datorată unei componente genetice. — Rolul alimentaţiei: afecţiunea este mai răspîndită la populaţiile cu malnutriţie cronică. Repetarea sindromului preeclamptic la o sarcină ulterioară este de obicei condiţionată de o nefropatie neidentificată în cursul primei sarcini.

Tablou clinic. Boala apare obişnuit în ultimul trimestru însă poate debuta şi în luna a IV-a. Uneori se manifestă cu ocazia travaliului sau în primele zile *post-partum.* Debutul este frecvent insidios, lent, cu o stare de oboseală, creşterea valorilor TA şi creştere anormală în greutate. Debutul poate fi brutal, în timpul travaliului sau după naştere.

— *HTA.* Valorile TA sînt în raport cu gravitatea tabloului clinic. În formele moderate (140/90—160/100 mmHg), simptomele pot fi discrete. În formele severe (TA>170/100 mmHg), bolnavele acuză cefalee, vertij, tulburări de vedere sau chiar amauroză tranzitorie. Examenul fundului de ochi poate prezenta modificări caracterizate prin spasme arteriolare şi, mai rar, edem retinian. Examenul inimii indică o mărire moderată. Este posibilă şi apariţia semnelor de insuficienţă ventriculară stîngă.

— *Proteinuria* este în funcție de forma clinică. În formele moderate este <2 g/24 de ore, în timp ce în formele severe poate depăși 2—3 g/24 de ore. Proteinuria poate fi selectivă sau neselectivă. Aceasta din urmă indică un prognostic fetal sever.

— *Sindromul edematos.* Creșterea ponderală poate fi uneori bruscă și excesivă, greutatea mamei depășind 12—13 kg. Edemele predomină la mîini, periorbital și față. Uneori, edemul devine generalizat.

— *Oliguria* apare mai tardiv. Cantitatea de urină depășește 500 ml/24 de ore, în formele medii. În formele severe este sub 500 ml/24 de ore.

— *Semnele digestive* se pot manifesta prin greață, vărsături și dureri epigastrice în bară. Prezența acestui din urmă simptom poate indica instalarea eclampsiei.

— *Semnele nervoase:* iritabilitate nervoasă, reflexe tendinoase exagerate. Convulsiile sînt absente.

— *Anomaliile de coagulare.* În cursul preeclampsiei s-a descris, uneori, prezența de tulburări privind mecanismul de coagulare, manifestat printr-un proces de coagulare intravasculară diseminată (11).

II. *Hipertensiunea cronică (de cauze diverse) cu preeclampsie supraadăugată.* Acest grup cuprinde, în cea mai mare parte, pacientele cu HTA esențială și un număr mai redus cu HTA renală, vasculară și uneori HTA de origine endocrină. De cele mai multe ori, HTA se instalează în stadiile precoce ale sarcinii sau chiar înainte de concepție. La această categorie de paciente survine la un moment dat o agravare a HTA, mai frecvent în cel de-al treilea trimestru, însoțindu-se de dezvoltarea tabloului de preeclampsie supraadăugată (creșterea TA diastolice, augmentarea proteinuriei, prezența edemului, instalarea oliguriei și eventual semnele de CIVD). La o nouă sarcină, de cele mai multe ori sindromul recidivează (3).

III. *HTA cronică primară* (esențială) și sarcina reprezintă o asociație lipsită de cauzalitate, între HTA esențială și starea de graviditate. HTA se poate manifesta în mod izolat, nefiind cunoscută înaintea sarcinii, sau ca o HTA cronică preexistentă sarcinii. Din examenul clinic, datele paraclinice și de laborator, sînt absente semnele unei afecțiuni renale, cardiovasculare, suprarenaliene sau a unui alt factor etiologic. Studiul anamnestic poate evidenția existența HTA în antecedentele eredo-colaterale ale pacientei.

IV. *Hipertensiunea secundară și sarcina.* HTA secundară reprezintă un sindrom constituit dintr-o HTA de origine renală, vasculară, endocrină sau de altă cauză, preexistentă sarcinii, cunoscută sau latentă, la care se adaugă ulterior sarcina. HTA se manifestă frecvent înainte de sarcină sau în primele luni ale sarcinii. Diagnosticul etiologic poate fi suspectat pe baza datelor clinice și explorărilor de laborator. La pacientele care necesită explorări multiple, invazive și interzise în cursul sarcinii, diagnosticul va fi precizat după terminarea sarcinii.

V. *HTA neclasificabilă* include cazurile de HTA și graviditate care nu pot fi încadrate în clasificările mai sus menționate.

Examene paraclinice. Investigațiile HTA din cursul gravidității impun o strînsă colaborare între echipa nefrologică și cea obstetricală. Aceste investigații vor fi efectuate mai cu seamă în HTA severă, pentru precizarea diagnosticului. Ele reprezintă totodată criterii pentru evaluarea prognosticului, evoluției și eventualelor complicații materne și mai cu seamă fetale, ca și pentru aplicarea măsurilor terapeutice.

Investigațiile efectuate de echipa nefrologică cuprind: a) explorarea aparatului cardio-vascular și fundului de ochi; b) explorarea rinichiului; c) explorarea hematologică; d) explorarea endocrină; e) examenul chimic al sîngelui (determinarea ureei, creatininei, acidului uric, electroliților serici, glicemiei, proteinelor serice, lipidelor serice și enzimelor serice).

Trebuie subliniat faptul că, în urma modificărilor hemodinamice care survin în cursul gravidității, hemodinamica renală și concentrația sanguină, ca și excreția unor substanțe, este modificată, fapt de care trebuie ținut seama în evaluarea funcției renale. În acest sens, vom aminti că $Cl_{cr} > 25—50\%$ față de femeia negravidă; creatinina plasmatică $=0.5$ mg%; ureea plasmatică $=20$ mg% și uricemia $=3—4$ mg%. Valorile considerate ca „normale“ în cursul sarcinii trebuie interpretate cu multă prudență, deoarece pot reprezenta un indicator al unor alterări funcționale renale. În special uricemia $> 4,5—5$ mg% reprezintă un semn de alarmă privind prognosticul fetal (hipotrofie fetală, moartea fătului în uter).

Investigațiile efectuate de echipa obstetricală, care au scopul de a evalua unitatea feto-placentară în cazurile în care apar semnele suferinței fetale și de a hotărî momentul deciziei terapeutice, sînt: a) examenul clinic; b) ultrasonografia; c) dozarea estrogenilor plasmatici și urinari; d) dozarea hormonului lactogen placentar; e) determinarea indicelui lecitină-sfingomielină; f) monitorizarea cordului fetal.

La orice pacientă care a prezentat o HTA severă în cursul gravidității sînt indicate unele investigații care vor fi efectuate la 3 luni după naștere: a) măsurarea TA; b) examenul fundului de ochi; c) determinarea proteinuriei/24 de ore; d) examenul cito-bacteriologic al urinei; e) determinarea ureei, creatininei și acidului uric în sînge; f) efectuarea urografiei i.v.; g) eventual, efectuarea biopsiei renale.

Formele clinice ale HTA gravidice. După simptomatologie, se pot deosebi: a) forma tipică de preeclampsie, caracterizată prin HTA, proteinurie și edem; b) forme în care sînt prezente numai două simptome principale și c) forme caracterizate prin HTA izolată.

În funcție de severitatea HTA există forme: a) minore și b) majore. Formele minore se caracterizează prin apariția unei HTA minore sau moderate, care apare în stadiile tardive ale sarcinii, în timp ce în formele majore, TA diastolică depășește 100—110 mmHg și se poate instala în stadiile precoce ale sarcinii.

Tabloul clinic poate fi diferit, în funcție de primiparitate sau multiparitate. La primipara tînără, boala poate evolua brusc, zgomotos, în timp ce, la multipare, evoluția este mai lentă, deși este posibilă apariția preeclampsiei supraadăugate.

Diagnostic pozitiv. Deoarece HTA din cursul gravidității cuprinde un mare grup de afecțiuni a căror cauză este, adeseori, imposibil de precizat în cursul evoluției sarcinii numai prin mijloacele clinice și biologice, diagnosticul pozitiv al HTA gravidice constă în evidențierea creșterii valorilor tensionale în orice stadiu al gestației, ca și în timpul nașterii sau imediat *post-partum*. HTA poate fi izolată sau asociată cu proteinurie şi/sau edem.

Diagnosticul etio-patogenic. Din datele clinice şi biologice, diagnosticul etio-patogenic poate fi numai de probabilitate şi nu de certitudine. Cele mai valoroase date care aduc elemente de siguranţă cu privire la precizarea originii HTA gravidice le oferă explorările efectuate după terminarea sarcinii şi, în special, biopsia renală.

HTA determinată de sarcină (preeclampsia) poate fi suspectată numai în cazurile care respectă criteriile „clasice" stricte: apariţia în al treilea trimestru al HTA, asociată cu proteinurie şi edem, la o primipară fără antecedente vasculo-renale. Cazurile cu HTA izolată la care manifestările clinice apar mai precoce reprezintă dificultăţi majore pentru diagnosticul clinic. Explorările tardive, după naştere, şi în special biopsia renală aduc elemente de certitudine cu privire la diagnostic. La examenul histologic pot fi prezente leziunile de endotelioză glomerulară sau se constată absenţa oricărei leziuni glomerulare, deoarece modificările glomerulare sînt reversibile după naştere.

HTA cronică (esenţială). Elementele care pledează pentru HTA esenţială sînt: prezenţa HTA înainte de apariţia sarcinii şi, eventual, constatarea creşterii valorii tensionale în primele luni ale sarcinii la o pacientă care a depăşit vîrsta de 30 de ani, ce poate fi şi obeză şi la care antecedentele indică prezenţa HTA la mai mulţi membri din familie. Totodată, lipsesc antecedentele sau semnele unei boli renale ori a unei HTA de altă origine.

În cazurile în care creşterea izolată a TA apare în stadiile tardive ale gravidităţii sau imediat înainte de naştere ori în timpul naşterii, afecţiunea poate fi confundată cu forma monosimptomatică hipertensivă a preeclampsiei. Mai mult, dacă în cursul celui de-al treilea trimestru se instalează şi semnele de preeclampsie supraadăugată, diferenţierea faţă de preeclampsia pură nu mai poate fi făcută decît cu ajutorul biopsiei renale, care evidenţiază prezenţa leziunilor arteriolare renale asociate cu leziuni de endotelioză glomerulară.

HTA din bolile renale. Bolile renale care se însoţesc mai frecvent de HTA sînt în primul rînd GNC şi PNC şi în al doilea rînd nefropatia diabetică, colagenozele renale (nefropatia lupică) şi anomaliile renale congenitale (polichistoza renală).

În general, HTA de origine renală se evidenţiază chiar de la debutul sarcinii sau înainte de concepţie şi se asociază cu o suferinţă renală care se manifestă cu unele tulburări clinice, biologice şi funcţionale renale. Anamneza poate indica tulburări renale preexistente sarcinii, care se accentuează odată cu evoluţia sarcinii. În bolile renale pot apare şi alterări ale funcţiei renale, iar creşterea creatininemiei şi azotemiei se însoţeşte frecvent de apariţia semnelor toxemice (preeclampsie supraadăugată). Cazurile în care semnele din partea rinichiului sînt neconcludente necesită în mod obligatoriu, după terminarea sarcinii, efectuarea urografiei i.v. şi a biopsiei renale, care furnizează date pentru un diagnostic de certitudine.

Alte HTA secundare. Mai rar HTA gravidică poate fi datorată unor boli vasculare (stenoza arterei renale, coarctaţia aortei) sau endocrine (boala Cushing, hiperaldosteronismul primar sau feocromocitomul). Cu excepţia HTA din stenoza istmului aortic, care poate fi uşor diferenţiată de alte HTA prin prezenţa HTA la nivelul membrelor superioare şi deficienţa circulaţiei la nivelul membrelor inferioare, alte forme de HTA pot fi numai suspectate pe baza datelor clinice, precum şi a celor de laborator. Diagnosticul acestor forme va fi elucidat după terminarea sarcinii.

Evoluţia şi prognosticul rămîn eventualităţi redutabile, atît în ceea ce priveşte riscul matern (rar), dar mai cu seamă riscul fetal.

Indiferent de mecanismul de producere a HTA, dacă valorile TA se menţin moderat crescute (forme minore sau medii), evoluţia sarcinii şi prognosticul fetal sînt, în general, favorabile. În schimb, la bolnavele la care HTA este severă, debutează precoce, se însoţeşte de semne toxemice (preeclampsie) înainte de luna a VI-a, evoluţia sarcinii poate fi compromisă, iar prognosticul fetal este mediocru sau grav, datorită complicaţiilor care ameninţă fătul şi nou-născutul.

Studiile din ultimul timp au stabilit că factorul principal de risc în ceea ce priveşte evoluţia sarcinii îl constituie, în primul rînd, creşterea valorilor TA şi, în al doilea rînd, proteinuria. S-a constatat că mortalitatea fetală creşte brusc în orice stadiu gestaţional în cazurile în care TA diastolică >84 mmHg (6). În cazurile în care TA diastolică este de 95 mmHg sau depăşeşte această valoare, mortalitatea fetală este de 3 ori mai mare în comparaţie cu pacientele cu o TA diastolică de 75—84 mmHg. Cu cît valorile TA diastolice sînt mai mari şi vîrsta sarcinii mai redusă, cu atît prognosticul fetal este mai grav, mortalitatea fetală fiind mai mare.

Nivelul mortalităţii scade progresiv cînd HTA se instalează în sarcinile de vîrstă înaintată, deoarece în aceste cazuri delivrarea este mai precoce şi naşterea are loc prematur.

Proteinuria semnificativă (2+—4+) se însoţeşte de o creştere a ratei mortalităţii fetale de 2—3 ori mai mare în comparaţie cu gravidele fără proteinurie (5). Asocierea între creşterea TA diastolice şi proteinurie se potenţează reciproc, prognosticul devenind mult mai grav, depăşind cu mult mortalitatea prin factorii de risc consideraţi în mod separat.

Evoluţia şi prognosticul matern sînt rezervate numai în formele de HTA severă, în funcţie de: creşterea paroxistică a HTA, apariţia eclampsiei, frecvenţa puseelor convulsive şi instalarea oligo-anuriei.

Mortalitatea maternă depinde de apariţia şi gravitatea complicaţiilor care apar în cursul manifestărilor eclamptice. Moartea imediată a mamei poate fi datorată hemoragiei cerebrale sau edemului pulmonar acut.

Cu privire la evoluţia tardivă, prognosticul vascular şi obstetrical al HTA gravidice, cercetările din ultimii ani arată că un număr important de paciente pot dezvolta ulterior o HTA permanentă, cu deosebire cele la care biopsia renală a evidenţiat leziuni vasculare intrarenale (2).

Complicaţii. Complicaţiile HTA gravidice sînt: eclampsia, insuficienţa renală acută, edemul pulmonar, accidentele cerebrale şi obstetricale (avortul, moartea fătului în uter, naşterea prematură, hipotrofia fetală, hematomul retroplacentar).

Incidenţa mortalităţii perinatale este apreciată la aproximativ 6—10%, iar în formele severe ale HTA poate atinge 50%. Copiii născuţi din mame cu HTA sînt, în 30% din cazuri, prematuri. Se apreciază că stările hipertensive din cursul graviditării provoacă exitusul mamei în 4 cazuri din 10 000 de femei gravide (5).

Eclampsia. Eclampsia reprezintă un accident acut, convulsivant, extrem de grav care se instalează în ultimele luni ale sarcinii, în travaliu sau *post-partum.* Accesul eclamptic este reprezentat de crize convulsive de tip epileptic. Crizele se pot repeta de 2—3 ori. Uneori, bolnava nu mai are posibilitatea de a ieși din comă, ceea ce duce la exitus prin asfixie, edem pulmonar, hemoragie cerebro-meningee sau colaps. Accesele severe se pot complica cu oligo-anurie (IRA). În cele mai multe cazuri accesele dispar, cunoștința revine, apare poliuria, dispare edemul și proteinuria, iar TA se normalizează, de obicei, în 1—2 săptămîni. Supravegherea atentă a gravidelor permite depistarea precoce a acestei stări și aplicarea unui tratament corect. Astăzi eclampsia se observă extrem de rar, iar prognosticul matern s-a ameliorat considerabil. Prognosticul fetal rămîne totuși sever, mortalitatea fetală atingînd 45%.

Insuficiența renală acută (IRA) poate surveni fie aproape de termen, fie după naștere, fiind o complicație a manifestărilor eclamptice, a hematomului retroplacentar sau a necrozei corticale renale. În afară de acești factori, pot interveni hemoragia, traumatismul obstetrical, colapsul și tulburările de coagulare intravasculară diseminată. IRA se manifestă prin tabloul clinic al unei necroze tubulare și se caracterizează prin oligurie, creșterea rapidă a azotemiei și tulburări în metabolismul apei și electroliților. IRA prin necroză tubulară trebuie diferențiată de IRA prin necroza corticală renală bilaterală, care se manifestă clinic prin semnele obișnuite ale unei IRA, însă evoluția și prognosticul sînt extrem de severe, epurația extrarenală fiind lipsită de eficacitate. Deosebirea de necroza tubulară nu poate fi făcută *intra vitam* decît cu ajutorul biopsiei renale.

Accidentele *cerebrale* și *edemul pulmonar* apar în urma unui episod de HTA paroxistică.

BOLILE RENALE ÎN CURSUL GRAVIDITĂȚII

Bolile renale din cursul graviditării constituie un grup autonom ce cuprinde cazurile în care sarcina apare în cursul unei nefropatii cunoscute sau latente. În același grup sînt cuprinse și afecțiunile renale care apar în cursul sarcinii.

Influența sarcinii asupra evoluției nefropatiilor preexistente și rolul diverselor nefropatii asupra sarcinii. Concepțiile clasice considerau că între bolile renale și sarcină există o influență reciprocă, ducînd la o agravare a evoluției în ambele sensuri, motiv care justifica întreruperea cursului sarcinii. Observațiile clinice au arătat că există mari dificultăți de a evalua în mod corect această influență. Nu orice nefropatie preexistentă sarcinii exercită o influență nocivă asupra stării gravidice. În cazul cînd leziunea renală este compensată, chiar în prezența unei HTA moderate, sarcina poate fi dusă la termen, neinfluențîndu-se prognosticul fetal, mai cu seamă cînd este supravegheată atent. La o altă categorie de paciente din acest grup există posibilitatea unei alterări tranzitorii a funcției renale, însă, după naștere, capacitatea funcțională renală își revine la valorile anterioare. O altă posibilitate constă în agravarea bolii renale și apariția semnelor de preeclampsie supraadăugată (creșterea TA, accentuarea proteinuriei, edemului, apariția oliguriei). Nu trebuie uitat faptul că preeclampsia supraadăugată se poate instala chiar în cazul unor nefropatii latente, fără manifestări clinice.

Nefropatiile care se însoțesc de alterarea funcției renale și/sau HTA exercită, în majoritatea cazurilor, o influență nocivă asupra evoluției sarcinii. La pacientele la care sarcina se grefează pe o nefropatie cu semne de insuficiență renală, boala renală se agravează brutal, iar sarcina va trebui întreruptă deoarece are consecințe catastrofale nu numai pentru făt dar și pentru mamă.

Frecvență. Datele bazate pe criterii clinice arată că incidența bolilor renale în cursul gravidității nu depășește 2% (15).

Etiologie. Bolile renale mai frecvent observate în cursul gravidității sînt nefropatiile glomerulare (glomerulonefrita acută, glomerulonefrita cronică, sindromul nefrotic, nefropatia lupică și diabetică), nefropatiile interstițiale (pielonefrita acută și pielonefrita cronică), anomaliile congenitale renale (polichistoza renală), litiaza renală ș.a. Un loc important îl deține, prin frecvență, infecția urinară și, prin gravitate, IRA.

Nefropatiile glomerulare. *Glomerulonefrita difuză acută poststreptococică* (GNA) se întîlnește extrem de rar în cursul gravidității. Boala se poate ameliora în 1—2 săptămîni, iar evoluția sarcinii decurge normal. Numai în cazurile în care semnele clinice sînt severe și se instalează complicații ale bolii renale (encefalopatie hipertensivă, edemul pulmonar, oliguria, IR), sarcina se termină printr-un avort spontan sau naștere prematură.

Glomerulonefrita cronică (GNC) se poate prezenta clasic sub două forme: anhipertensivă și hipertensivă, iar din punct de vedere evolutiv poate fi în stadiu compensat sau în stadiu de IR. Diagnosticul GNC se bazează pe investigațiile clinice și de laborator, care pot depista nefropatia încă din primul trimestru al sarcinii. Evoluția și prognosticul, atît pentru mamă cît și pentru făt, sînt în funcție de prezența sau absența HTA și de gradul de alterare a funcției renale. La pacientele fără HTA și cu o limitare moderată a funcției renale, este posibilă o evoluție normală a cursului sarcinii. Forma hipertensivă care prezintă și semne evidente de IR are un prognostic fetal catastrofal, iar starea mamei se alterează în urma agravării bolii renale.

Sindromul nefrotic (SN). În cazul cînd boala se găsește în stare de remisiune, sarcina evoluează normal. La pacientele la care SN este în activitate există, uneori, posibilitatea unei remisiuni spontane. În lipsa HTA și IR, boala este bine tolerată și poate fi sensibilă la tratamentul steroidian. Creșterea TA, a azotemiei și creatininemiei impune întreruperea sarcinii.

Nefropatia lupică însoțită de leziuni focale sau extramembranoase evoluează fără complicații. Leziunile glomerulare difuze sînt agravate de sarcină, iar frecvența avorturilor spontane este apreciată la 20%.

Nefropatia diabetică, însoțită numai de o alterare moderată a funcției renale și lipsită de HTA, nu pare a fi agravată de sarcină. Mortalitatea perinatală rămîne însă ridicată în urma insuficienței respiratorii acute, cît și a malformațiilor congenitale.

Nefropatiile interstiţiale. Majoritatea nefropatiilor interstiţiale din cursul gravidităţii au o etiologie infecţioasă. Infecţia urinară în cursul sarcinii poate fi asimptomatică în 7% din cazuri. Cînd nu este tratată corect, evoluează frecvent către pielonefrita acută (PNA). PNA reprezintă complicaţia infecţioasă cea mai comună (1—2%) în cursul sarcinii. Poate surveni în orice perioadă gestaţională şi se poate complica cu naştere prematură, hipotrofie fetală sau moarte fetală. Pielonefrita cronică (PNC) din cursul gravidităţii, deşi depăşeşte ca frecvenţă alte nefropatii, este mai rar diagnosticată, deoarece boala evoluează latent. Evoluţia şi prognosticul atît pentru mamă, cît şi pentru făt este în strînsă legătură cu prezenţa sau absenţa HTA şi IR. În forma comună anhipertensivă, evoluţia sarcinii se desfăşoară în condiţii normale. Formele cu infecţie persistentă şi recidivantă au un prognostic rezervat.

Polichistoza renală poate fi diagnosticată prin cercetarea atentă a antecedentelor familiale, palparea rinichiului şi examenul ecotomografic. Prezenţa HTA, a infecţiei urinare şi a unei eventuale alterări a funcţiei renale trebuie să îndrepte atenţia şi către această nefropatie. Boala necomplicată este compatibilă cu sarcina şi chiar cu multiparitatea, dar există în acest ultim caz rezerve cu privire la o posibilă agravare a bolii de către sarcină şi la creşterea posibilităţii de transmitere a bolii la copii.

O formă particulară de insuficienţă renală acută ce apare uneori *postpartum* este sindromul hemolitic-uremic descris de Robson (v. cap. Nefropatii glomerulare secundare).

TRATAMENTUL HTA GRAVIDICE ŞI AL BOLILOR RENALE DIN CURSUL GRAVIDITĂŢII

Deşi tratamentul HTA gravidice şi al bolilor renale din cursul gravidităţii este în majoritatea cazurilor simptomatic, el asigură, într-un important număr de cazuri, protecţia mamei şi fătului. La pacientele cu HTA severă, ca şi în cazul nefropatiilor cronice cu alterarea funcţiei renale, rezultatele tratamentului sînt mediocre.

Tratamentul HTA gravidice. *Tratamentul profilactic.* Măsurile profilactice în HTA gravidică au devenit în ultimii ani obiectul unor discuţii derutante. Reducerea aportului sodat, considerată ca una din măsurile profilactice importante în tratamentul HA gravidice (stărilor toxemice) este astăzi contestată ca fiind ineficientă şi periculoasă, mai cu seamă cînd se recomandă şi medicaţie saluretică (10, 16). Raţiunea care stă la baza acestui punct de vedere se bazează pe constatarea că, în HTA gravidică, volumul plasmatic este mai diminuat în comparaţie cu cel din graviditatea normală, fapt ce duce la scăderea circulaţiei feto-placentare şi deci la ischemia utero-placentară, care ar putea reprezenta factorul declanşant în instalarea semnelor de toxemie gravidică. Din aceste motive, limitarea sodiului din alimentaţie şi utilizarea diureticelor sînt lipsite de valoare profilactică. Singurul mijloc profilactic aplicat în HTA gravidică îl constituie regimul dietetic. Acesta va trebui să fie echilibrat, cu un aport caloric între 2 000 și 2 500 cal/zi. Protidele vor fi în cantități de cel puțin 65 g/zi. Se va asigura un aport bogat în vitamine și se vor acoperi necesitățile de calciu, fosfor și fier. Sarea va fi permisă în cantități normale sau mai moderate. Se va evita administrarea salureticelor.

Tratamentul curativ are ca obiective asigurarea dezvoltării fetale și prevenirea eclampsiei sau a altor complicații. Pentru atingerea acestor obiective se impune ca terapia să ducă la creșterea fluxului utero-placentar sau cel puțin să nu-l diminue.

În afară de tratamentul medical, într-un important număr de cazuri este necesară aplicarea tratamentului obstetrical, cu scopul de a obține un făt viabil și pentru a proteja organismul matern pentru alte sarcini.

În tratamentul medical al HTA gravidice se recomandă: repausul la pat, regimul dietetic și medicația antihipertensivă.

— *Repausul la pat.* Repausul la pat asociat cu medicația sedativă reprezintă prima măsură terapeutică. Se va recomanda repausul în decubitus lateral stîng, cît mai mult posibil, pentru a favoriza natriureza fiziologică și a crește fluxul utero-placentar. Se va evita, pe cît posibil, decubitusul dorsal, deoarece masa uterină comprimă ureterele și vena cavă inferioară, fapt ce duce la reducerea funcției renale. Se contraindică și ortostatismul, datorită tendinței volumului sanguin de a se acumula în jumătatea inferioară a corpului.

În formele minore și medii ale preeclampsiei, repausul poate duce în mod frecvent la diminuarea sau chiar dispariția edemelor. În cazurile cu HTA moderată, există și tendința de normalizare a valorilor tensionale.

— *Regimul dietetic.* Regimul dietetic privește în special aportul de sodiu. Se recomandă un regim cu o cantitate obișnuită de sare. Numai în cazurile cînd repausul este ineficace aportul de sodiu va fi restrîns. Limitarea severă a sodiului se impune în formele severe ale HTA, ca și la pacientele la care apar semnele de insuficiență cardiacă.

— *Medicația saluretică.* Opiniile cu privire la administrarea diureticelor sînt încă divergente. Unii recomandă evitarea acestei medicații, deoarece poate duce la numeroase tulburări materne și fetale (depleție sodată, scăderea lichidului amniotic și a fluxului sanguin utero-placentar, IR funcțională, creșterea uricemiei, hiponatriemie. alcaloză, hipokaliemie). Alți autori recomandă, în caz de necesitate, după luna a III-a, unele diuretice cu acțiune lentă și limitată, administrate sub controlul echilibrului hidro-electrolitic. Se preferă, în special, spironolactona, deoarece nu provoacă decît o depleție sodată moderată. Administrarea diureticelor cu acțiune rapidă (furosemid sau acid etacrinic) este indicată numai în cazul instalării oligo-anuriei, în stările de toxemie severă, în eclampsie și în insuficiență cardiacă.

— *Tratamentul medicamentos al HTA gravidice* rămîne încă empiric, deoarece datele actuale nu sînt clare cu privire la relația între TA și debitul sanguin uterin, cît și la acțiunea diverselor medicamente antihipertensive și efectele lor la femeia gravidă, privind contractilitatea mușchiului uterin, circulația feto-placentară, acțiunea asupra fătului și asupra nou-născutului.

Din punct de vedere practic, tratamentul HTA gravidice ridică două probleme: a) pe de o parte, valorile tensionale la care trebuie scăzută HTA gravidică și b) medicamentele antihipertensive indicate.

a) În general, se admite ca valorile TA să fie menținute între 140 și 90 mmHg. Un alt aspect legat de aplicarea tratamentului se referă la HTA moderată cu o TA diastolică între 90 și 100 mmHg. Unii recomandă repausul, medicația sedativă și supravegherea atentă, în timp ce alții administrează medicația antihipertensivă în mod sistematic și mai cu seamă la bolnavele care au prezentat în antecedente un făt mare sau un hematom retroplacentar.

b) Datele din literatură sînt contradictorii în ceea ce privește medicația hipotensoare indicată în HTA gravidică. Drogurile antihipertensive cele mai utilizate sînt: dihidralazina, alfametildopa, clonidina și betablocantele (12).

— *Dihidralazina* (Hipopresol, Nepresol) acționează ca vasodilatator periferic. Dozele uzuale pentru terapia orală oscilează între 50 și 150 mg/zi. Pînă în prezent nu s-au semnalat incidente majore. Hidralazinele au dezavantajul unui efect tahicardizant, pe care sarcina îl accentuează.

— *Alfametildopa* (Aldomet, Dopegyt) este un antihipertensiv cu acțiune centrală, bine tolerat și eficace. Dozele pot atinge, *per os* 1 500—2 000 mg/zi. Alfametildopa poate fi administrată singură sau asociată cu hidralazina și eventual cu un diuretic (Aldactone).

— *Clonidina* (Catapresan, Haemiton) este un drog antihipertensiv eficace și lipsit de nocivitate în HTA gravidică. Administrarea per orală variază în limite largi, dozele obișnuite fiind între 0,150 și 0,600 mg/zi.

— Utilizarea *betablocantelor* (Propranolol) reprezintă încă un subiect de discuție, deoarece experimental s-a observat că acest drog poate crește motilitatea uterină și exercită unele efecte secundare asupra fătului, manifestate prin bradicardie, hipoglicemie și bronhospasm. În practică, s-a dovedit că administrarea propranololului oferă rezultate mulțumitoare și nu s-a constatat nici o complicație neonatală. Se recomandă ca asocierea Propranololului cu alte medicamente antihipertensive să se facă în cel de-al doilea trimestru, la cazurile cu HTA gravidică persistentă. Administrarea în trimestrul al III-lea va fi evitată în cazul în care apar semnele unei suferințe fetale.

Tratamentul bolilor renale. În cursul sarcinii, prezența unei nefropatii în stadiul compensat necesită o supraveghere atentă și un control repetat al TA, creatininemiei și Cl_{cr}. Totodată se va efectua și supravegherea obstetricală privind evoluția sarcinii.

În general, în afecțiunile renale se recomandă repausul prelungit la pat și o dietă în care se va limita cantitatea de sodiu la bolnavele cu GNC sau cînd apare tendința de creștere a TA. Regimul desodat este indicat în caz de sindrom nefrotic.

Tratamentul medicamentos antihipertensiv se poate administra la pacientele la care se instalează HTA, corticoterapia în sindromul nefrotic primitiv și nefropatia lupică, insulina în nefropatia diabetică și medicația antiinfecțioasă la pacientele cu infecție urinară asimptomatică sau simptomatică. Medicația antiinfecțioasă indicată fără restricții este următoarea: penicilina și derivații ei semisintetici, cefalosporinele, colimicina și nitrofurantoinul. Se mai pot recomanda și alte substanțe antiinfecțioase, dar cu unele restricţii. Cotrimoxazolul se evită în perioada de debut al sarcinii (risc teratogen?) şi la sfîrşitul sarcinii (risc de icter nuclear). Dozele mari de gentamicină şi tobramicină pot prezenta riscul de ototoxicitate pentru făt. Acidul nalidixic se evită în perioada de debut al sarcinii deoarece interferează cu sinteza ADN.

Tratamentul eclampsiei. Eclampsia necesită un tratament preventiv şi unul curativ. Tratamentul preventiv constă în terapia corectă a stărilor preeclamptice. Bolnava va fi internată în staţionar şi se va administra medicaţia hipotensoare (per oral sau parenteral), asociată cu medicaţia diuretică, de preferat spironolactona. Totodată, se va supraveghea dezvoltarea şi viabilitatea fătului şi se va hotărî, de echipa obstetricală, decizia terapeutică cu privire la naştere.

Tratamentul curativ al eclampsiei are drept scop suprimarea convulsiilor, normalizarea TA şi aplicarea unor măsuri generale de reanimare. Acest tratament va fi aplicat în serviciile de reanimare obstetricală şi va fi urmat de îndepărtarea rapidă a sarcinii.

Tratamentul IRA necesită aplicarea metodelor de epuraţie extrarenală.

Tratamentul obstetrical. La bolnavele cu sarcină de vîrstă înaintată şi la care tratamentul medical este ineficace se indică întreruperea sarcinii în cazul suferinţei fetale. Momentul aplicării tratamentului obstetrical va fi hotărît de echipa obstetricală.

Existenţa unor afectări renale preexistente sau apărute în cursul sarcinii şi influenţările reciproce, adesea cu caracter negativ, care au loc impun anumite atitudini privind evitarea sarcinii şi naşterea prematură în unele din asemenea situaţii.

Principalele indicaţii de evitare a sarcinii sînt:

— Nefropatiile inflamatorii floride.

— Scăderea sub 50% a funcţiei renale în nefropatii inflamatorii cronice cu evoluţie lent progresivă (excepţie fac bolnavele în program de hemodializă cronică).

— Sindromul nefrotic compensabil numai cu doze de întreţinere mari de corticoizi şi/sau antimetabolice ori citostatice.

— Glomeruloscleroza diabetică clinic evidentă.

— Hipertensiunea benignă greu controlabilă prin tratament.

— Hipertensiunea malignă şi complicaţiile sale vasculare.

— Nefropatii gravidice severe, primare sau secundare, în antecedente.

Naşterea provocată prematur este indicată în următoarele situaţii:

— Glomerulonefrită acută cu anurie, sau un episod acut al unei glomerulonefrite cronice preexistente.

— Exacerbare acută şi rezistentă la tratament a unei hipertensiuni arteriale.

— Trecerea unei hipertensiuni preexistente într-o formă de evoluţie malignă.

— Agravarea unei limitări funcţionale renale preexistente, pînă la necesitatea de dializă, în cursul primului trimestru al sarcinii.

— Infecţie septică urinară cu coagulopatie de consum (15 a).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BEAUFILS M., DONSIMONI R., UZAN S., COLAN J. C., SALAT-BAROUX J., RICHET G. — Données récentes sur la physiopathologie et la nosologie de l'hypertension arterielle gravidique, *J. Urol. Néphrol.*, 1979, 85, 805—907.

2. BEAUFILS M., DELAUCHE M. C., MOREL-MAROGER L., LEROUX-ROBERT C., RICHET G. — Prognostic vasculaire et obstétrical après un accident vasculo-rènal de la grossesse, *Ann. Méd. int.*, 1980, 131, 239—342.

3. CHESLEY L. C. — Hypertensive disorders in pregnancy. In: Williams Obstetrics (sub. red. Hellman L., Prichard J.), 14-th edition, Appleton-Century-Crofts, New York, 1971, p. 685.

4. DE ALVAREZ R. R. — The Kidney in Pregnancy, J, Wiley and Sons, New York, 1976, p. 113—132.

4 a. FETTIG O. — EPH — Gestose, Präeklampsie-Eklampsie, *Ther. Woche*, 1983, 33, 4922—4932.

5. FRIEDMAN A. E., NEFF K. R. — Pregnancy Hypertension. PSG Publishing Comp. Inc., Littleton, Massachusetts, 1977.

6. FRIEDMAN A. E., NEFF K. R. — Pregnancy outcome as related to hypertension, edema and proteinuria. In: Hypertension in Pregnancy (Lindheimer M. D., Katz A. F., Zuspan A. F.) Wiley and Sons, New York, 1976, p. 13—22.

7. GANT N. F., WORLEY R. J., MacDONALD P. C. — The clearance rates of maternal plasma prehormones of placental estrogen formation. In: Hypertension in Pregnancy (Lindheimer, M. D., Katz A. I., Zuspan F. P.), J. Wiley and Sons, New York, 1976, p. 309—313.

8. HODARI A. A. — Chronic uterine ischemia and reversible experiment a toxemia of pregnancy, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1967, 97, p. 597.

9. LINDHEIMER M. D., KATZ A. I. — Le rein au cours de la grossesse. In: Néphrologie (Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J. P.) vol. II Flammarion Méd. scienc., Paris, 1979, p. 1165—1192.

10. LINDHEIMER M. D., KATZ A. I. — Sodium and diuretics in pregnancy, *New Engl. J. Med.*, 1973, 288, 890.

11. McKAY D. G. — Blood coagulation and toxemia of pregnancy. In: Glomerulonephritis (Kincaid-Smith P., Mathew T. H., Becker E. L.) J. Wiley and Sons, New York, 1973, p. 963—995.

12. MÉNARD J., CORVAL P., ESCHWÈGE C., LeLORIER G. — Les médicaments antihypertenseurs au cours de la grossesse, *Rev. Prat. (Paris)*, 1975, 25, 2538—2540.

13. POLLACK V. E., NETTLES J. B. — The kidney in toxemia of pregnancy. A cilinical and pathologic study based on renal biopsis, *Medicine*, 1960, 39, 469.

14. POPESCU D., ZOSIN C., GEORGESCU L., MÂNESCU N. — Sindromul vasculo-renal gravidic, Ed. Medicală, București, 1968, p. 7—13.

15. RIPPMANN E. T. — Schwangerschaft und Nierenerkrankungen, *Med. Welt*, 1974, 25, 1658—1663.

15 a. SCHÜTTERLE G., GOUBEAUD G. — Niere und Schwangerschaft, *Ther. Woche*, 1978, 28, 6687—6696.

16. SPEROFF I. — Toxemia of pregnancy. Mechanism and therapeutic menagement. *Amer J. Cardiol.*, 1973, 32, 582.

17. SULLIVAN J. — Blood pressure in pregnancy, *Progr. Cardiovasc. Dis.*, 1974, 16, 375.

18. TERRAGNO N. A., TERRAGNO A. D., McGIFF J. C. — The role of protaglandins in the control of uterine blood flow. In: Hypertension in Pregnancy (Lindhermer M. D., Katz A. I., Zuspan F. P.), J. Wiley and Sons, New York, 1976, p. 391—398.

19. WEIR R. J., DOIG A., FRASER R., MORTON J. J., PARBOOSINGH J., ROBERTSON J. I. S., WILSON A. — Studies of the renin-angiotensin-aldosteron system, Cortisol, DOC and ADH in normal and hypertensive pregnancy. In: Hypertension in Pregnancy (Lindheimer M. D., Katz A. I., Zuspan F. P.), J. Wiley and Sons, New York, 1976, p. 251—260.

20. WELT S. I., CRENSHOW M. C. Jr. — Concurrent hypertension and pregnancy, *Clin. Obstet. Gynec.*, 1978, 21, 619—649.

21. ZOSIN C. — Nefrologie clinică, Ed. Medicală, București, 1979, p. 280—300.

13

NEFROPATIA DIABETICĂ

În cursul diabetului zaharat, afectarea rinichiului reprezintă o complicație importantă, prin frecvența, gravitatea și evoluția sa, care duce deseori la insuficiență renală și la deces.

Formele de atingere renală sînt variate, în raport cu structurile predominant interesate. Afectarea primară, care se constată practic în toate cazurile, este o alterare a capilarelor glomerulare, ducînd la diverse leziuni de glomeruloscleroză diabetică. În unele cazuri, se găsesc și manifestări clinico-biologice legate de afectarea altor structuri ale parenchimului renal: leziuni tubulo-interstițiale (pielonefrita, necroza papilară) și vasculare (arterio- și arterioloscleroza renală). Se mai poate asocia, mai rar, și o nefropatie obstructivă, consecutivă disfuncției vezicale neurogene (tabelul 13.1).

Tabelul 13.1

Formele anatomo-clinice ale nefropatiei diabetice

I. *Leziuni glomerulare*
  1. Glomeruloscleroza diabetică:
    a) cu leziuni difuze
    b) cu leziuni nodulare
    c) cu leziuni exudative
  2. Leziuni glomerulare anevrismale

II. *Leziuni tubulo-interstițiale*
  1. Pielonefrita (acută și cronică)
  2. Necroza papilară renală
  3. Leziunea Armanni-Ebstein
  4. Nefropatia obstructivă

III. *Leziuni vasculare*
  1. Arterioscleroza renală
  2. Arterioloscleroza renală.

Aceste forme pot apare în mod izolat sau se pot asocia în grade variabile, mai ales în stadiul avansat al diabetului, în care precizarea diagnosticului nu mai este posibilă decît prin examenul morfopatologic al rinichiului. *Nefropatia diabetică* trebuie deci considerată drept un termen general, care cuprinde la un loc toate formele de afectare renală la diabetici.

Istoric. Dintre leziunile renale, numai *glomeruloscleroza nodulară* este specifică diabetului zaharat, fiind descrisă pentru prima dată de Kimmelstiel și Wilson în 1936. Ulterior, s-a insistat, însă, și asupra unor leziuni glomerulare care sînt nespecifice, dar mai frecvent întîlnite (*glomeruloscleroza difuză*, descrisă de Fahr și de Bell în 1942, ca și *glomeruloscleroza exsudativă* descrisă de Spühler și Zollinger în 1943).

Incidența și importanța nefropatiei diabetice au crescut considerabil odată cu aplicarea terapiei insulinice, care a permis prelungirea duratei de viață a bolnavilor și dezvoltarea leziunilor renale la un număr mare de diabetici.

Nefropatia diabetică apare la 30—50% din cazurile cu diabet zaharat tip 1 și 2 (Maurer), iar dacă ținem seama de incidența crescută a diabetului zaharat în populația generală (1,1%, Mincu; 1,5—2%, Băcanu; 5%, Marble), rezultă că în practica medicală nefropatia diabetică este frecvent întîlnită. În prezent, se apreciază că 5—9% din totalul diabeticilor decedează prin cauze renale (Balodimos), în timp ce la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 (juvenil) acest procent ajunge la 50% (Knowles). Insuficiența renală este o cauză frecventă de moarte la diabetici, fiind considerată de unii autori de 17 ori mai frecventă decît la populația nediabetică (Tisher).

LEZIUNILE GLOMERULARE

GLOMERULOSCLEROZA DIABETICĂ (GSD)

Este forma cea mai frecventă și mai tipică a nefropatiei diabetice, survenind mai ales la diabeticii tineri și la cei cu diabet neechilibrat metabolic.

Patogeneza GSD nu este complet elucidată, dar se recunoaște că boala apare în cadrul atingerii generalizate a vaselor mici din diverse organe (microangiopatia difuză a diabetului zaharat). Pentru a explica apariția acestei microangiopatii, au fost propuse mai multe ipoteze (metabolică, genetică, imunologică ș.a.).

a) *Ipoteza metabolică* consideră alterațiile vasculare și, în special, leziunile membranei bazale glomerulare drept consecință a tulburărilor metabolice (glucidice, lipidice, protidice), biochimice și hormonale proprii diabetului zaharat și produse de deficitul relativ sau absolut de insulină (fig. 13.1).

Ipoteza metabolică este susținută de date care arată că microangiopatia nu apare în faza incipientă a diabetului și este mai puțin importantă la bolnavii echilibrați metabolic. Datele mai recente arată că îngroșarea membranei bazale apare la 1,5—2,5 ani de la debutul diabetului, iar proteinuria, de obicei, după 10 ani de evoluție. S-a arătat că, la diabeticii cu GSD, membrana bazală glomerulară conține cantități crescute de hidroxilizină și dizaharizi cu legătură hidroxilizinică glucozilgalactoză.

b) *Ipoteza genetică* consideră că boala are la bază un defect celular somatic genetic primar, în mare parte independent de deficitul efectului insulinei (Balodimos). Acest defect celular de natură neprecizată ar duce la o rată accelerată de moarte și regenerare a celulelor, care devin astfel mai susceptibile la influenţa diverşilor factori (infecţii virale, agresiuni toxice sau chimice, ischemie etc.).

c) *Ipoteza imunologică* se bazează pe decelarea de anticorpi, complexe imune şi complement la nivelul membranei bazale glomerulare (insulină-anticorpi antiinsulină, imunoglobuline, complement), care ar reprezenta un stimul de creştere a mezangiului, alterare caracteristică glomerulosclerozei diabetice. Dar, localizarea componentelor plasmatice la nivelul glomerulilor ar putea fi explicate şi pe baze neimunologice, fie prin captare nespecifică, fie prin localizare secundară disfuncţiei mezangiului sau membranei bazale capilare.

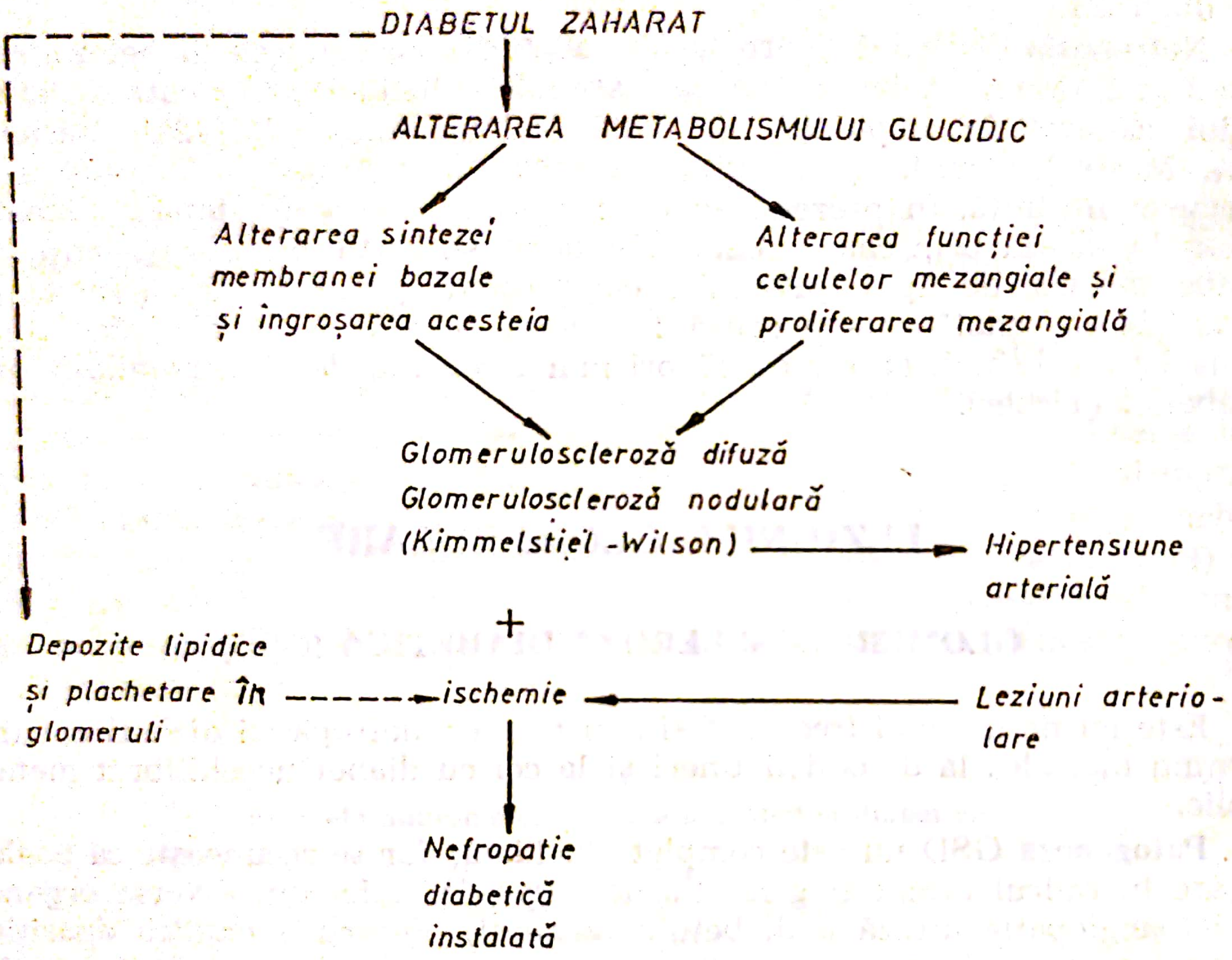
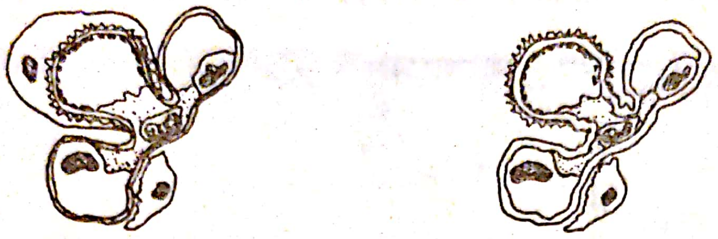

DIABETUL ZAHARAT
ALTERAREA METABOLISMULUI GLUCIDIC
Alterarea sintezei membranei bazale şi îngroşarea acesteia
Alterarea funcţiei celulelor mezangiale şi proliferarea mezangială
Glomeruloscleroză difuză
Glomeruloscleroză nodulară (Kimmelstiel -Wilson)
Hipertensiune arterială
+
Depozite lipidice şi plachetare în glomeruli
ischemie
Leziuni arteriolare
Nefropatie diabetică instalată

Fig. 13.1. Patogeneza nefropatiei diabetice (după Cameron).

În prezent, numeroşi autori consideră că în patogeneza glomerulosclerozei diabetice intervine o „boală generalizată a membranei bazale“, a cărei leziune specifică reprezintă alterarea iniţială şi precoce a metabolismului membranei bazale, alterare de cauză multifactorială.

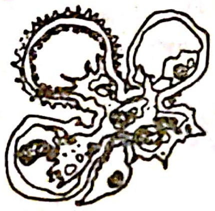
Morfopatologie. Glomeruloscleroza diabetică prezintă ca substrat morfologic leziuni nodulare, specifice, precum şi alte leziuni, nespecifice (fig. 13.2).

Forma cea mai frecventă este reprezentată de *glomeruloscleroza difuză* (Fahr, Bell), caracterizată prin lărgirea mezangiului, datorită acumulării progresive a matricei eozinofile, PAS-pozitivă, precum şi prin îngroşarea marcată şi neuniformă a membranei bazale glomerulare (fig. 13.3). În stadiile precoce, microscopia electronică evidențiază îngroșarea membranei bazale, prezența unor depozite mezangiale sau subendoteliale și afectarea laminei *densa* și laminei *rara interna*. Leziunile descrise afectează aproape toți glomerulii, iar în unii dintre aceștia se pot observa aspecte de trecere spre leziuni nodulare.

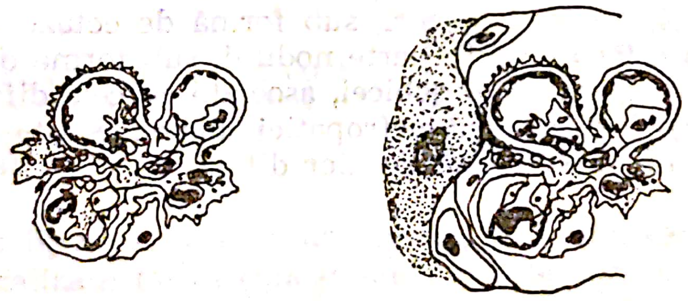


A - aspect optic normal

B - îngroșarea membranei bazale glomerulare

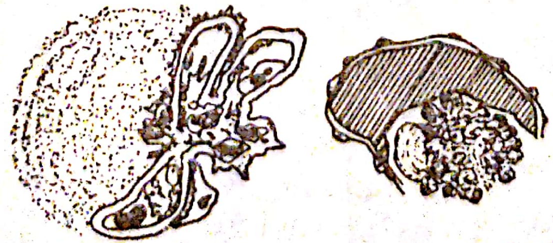


C - proliferare mezangială



D - glomeruloscleroză difuză

E - „picătura capsulară" (capsular drop) și „calota fibrinoidă" (fibrin cap)



F - leziune nodulară (Kimmelstiel-Wilson)

G - leziune ischemică + nodulară + lărgirea mezangiului

Fig. 13.2. Schema leziunilor glomerulare din glomeruloscleroza diabetică.

Glomeruloscleroza nodulară (Kimmelstiel-Wilson) este considerată de majoritatea anatomopatologilor drept patognomonică pentru diabetul zaharat. Nodulii apar ca formațiuni izolate, localizate în mezangiu, mai ales la periferia lobulilor, și separate de membrana bazală capilară. Este vorba de mase sferice, eozinofile, PAS-pozitive și argirofile, avînd deseori o dispoziție concentrică laminată și un conținut bogat în lipide și mucopolizaharide. Membranele bazale capilare prezintă o îngroșare neregulată, care crește progresiv cu sporirea matricei mezangiale, iar ansele capilare apar îngroșate (fig. 13.4 a și b).

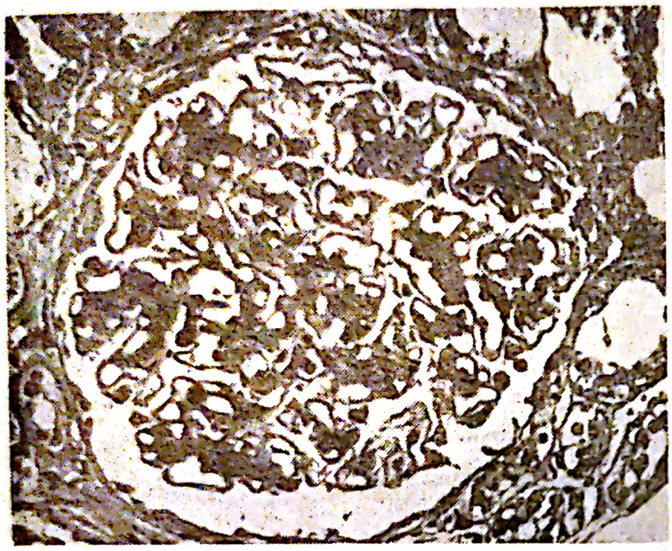


Fig. 13.3. Glomeruloscleroză diabetică difuză, formă incipientă, cu depuneri de material PAS-pozitiv la nivelul mezangiului (col. HE × 400).

Uneori se găsesc *leziuni glomerulare anevrismele* situate în interiorul lobulilor capilari sau, mai deseori, sub formă de ectazii capilare pseudoanevrismale, care înconjură în parte nodulii, sub formă de ghirlandă.

Leziunile nodulare sînt, de obicei, asociate cu cele difuze („glomeruloscleroză mixtă"). Prognosticul nefropatiei diabetice este însă determinat, în primul rînd, de gravitatea leziunilor difuze.

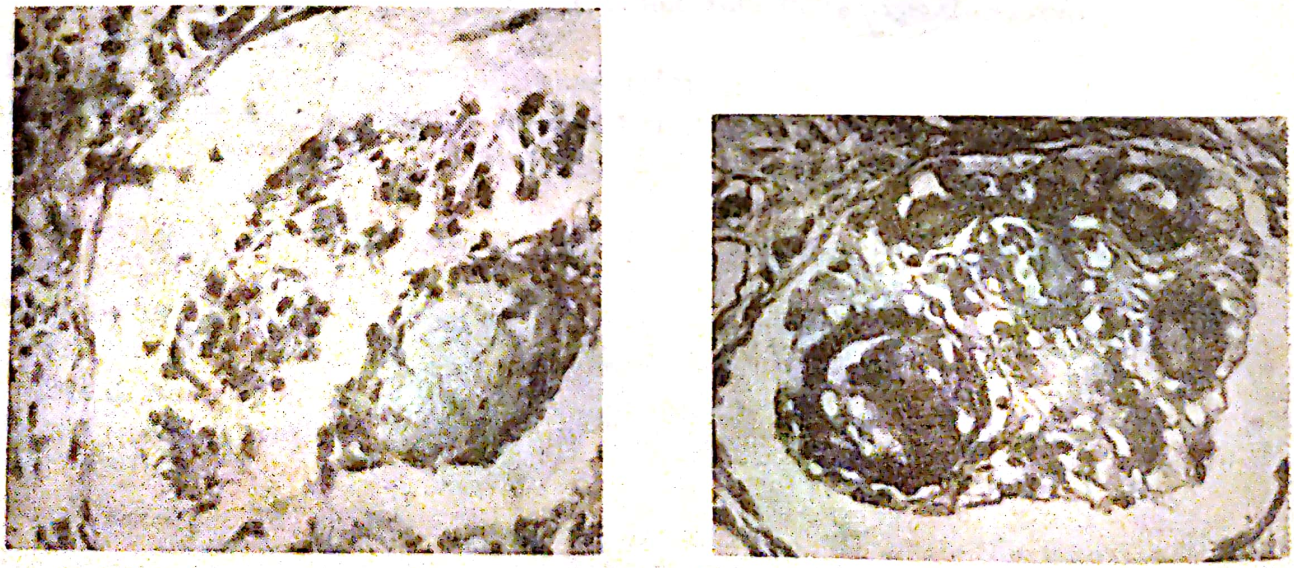


Fig. 13.4. a) Glomeruloscleroză diabetică nodulară Kimmelstiel-Wilson cu hialinoză acelulară la periferia lobulilor (col. HE × 400). b) Leziuni nodulare de diferite vîrste în mezangiu (col. HE).

Diagnosticul diferențial morfologic al glomerulosclerozei diabetice nodulare trebuie efectuat cu nefropatia glomerulară membrano-proliferativă de tip nodular, în care leziunea nodulară se dezvoltă în totalitatea lobulilor dintr-un glomerul, iar nodulii sînt de volum aproximativ egal.

Leziunile glomerulare exsudative (Spühler, Zollinger) reprezintă alterații nespecifice, caracterizate prin prezența unui material omogen, intens eozinofil și lipo-hialin, care amintește aspectul fibrinoidului. Aceste alterații sînt localizate fie în concavitatea capilarelor, la periferia lobulilor („calota fibrinoidă“ sau *fibrin cap*) (fig. 13.5), fie între membrana bazală capilară și epiteliul parietal al capsulei Bowman, sub forma unor leziuni exsudative capsulare („picătura capsulară“ sau *capsular drop*), care apar ca mase eozinofile de mărime variabilă.

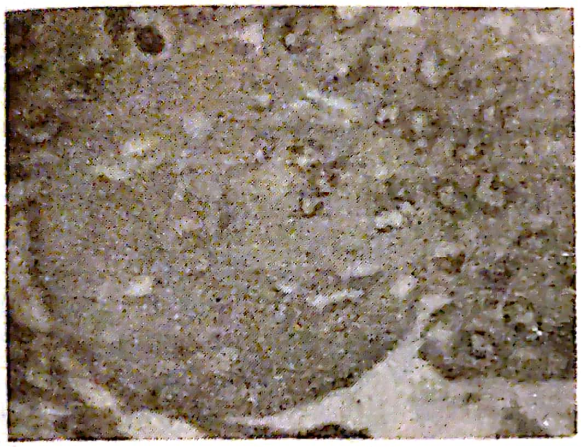


Fig. 13.5. Glomeruloscleroză diabetică exsudativă (calotă fibrinoidă), cu localizare în concavitatea capilară, la periferia lobulilor (col. HE × 400).

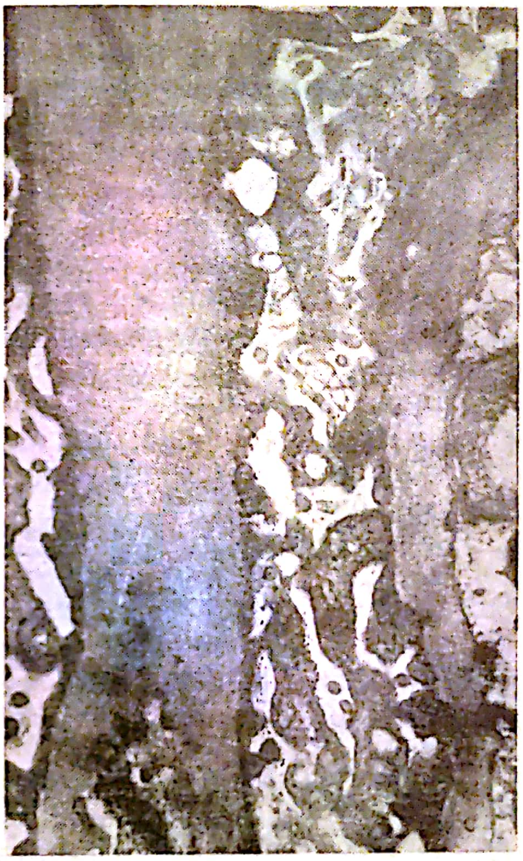


Fig. 13.6. Glomeruloscleroză diabetică cu îngroșare marcată și omogenă a membranei bazale capilare (ME × 30 000).

Ultrastructura glomerulară în glomeruloscleroza diabetică. În microscopia electronică se constată o îngroșare marcată, omogenă și globală a membranei bazale capilare (fig. 13.6). Atît în forma nodulară, cît și în cea difuză, matricea mezangială este crescută și se observă depozite marcate, situate mezangial și subendotelial.

Studiile în *imunofluorescență* au constatat, cel mai frecvent, o localizare liniară difuză de imunoglobuline G de-a lungul pereților capilari glomerulari, asociată uneori și cu localizarea altor componente plasmatice (IgA, complement, fibrinogen, albumină, ceruloplasmină). Rareori se observă și localizări de tip granular.

Tablou clinic. Glomeruloscleroze diabetică nu are o simptomatologie caracteristică, iar tabloul clinic este diferit, în raport cu momentul observației, vîrsta bolnavului și modificările histologice subiacente. Primul semn este reprezentat de o proteinurie izolată, de intensitate redusă. Inițial, proteinuria este interminentă, caracter pe care uneori îl poate păstra timp de mai mulți ani de zile. Ea este la început sub 1 g/24 de ore și este de tip selectiv, dar în stadiile avansate devine neselectivă și poate crește brusc în intensitate. Corelația dintre proteinurie și severitatea leziunilor histologice este doar relativă, dar numeroase studii sugerează că dezvoltarea proteinuriei la un diabetic, în special de tip 1, indică o evoluție progresivă și nefavorabilă care duce ulterior, în cel mult 5 ani, la insuficiență renală, la un mare număr dintre acești pacienți.

Proteinuria se poate asocia rareori și cu hematurie discretă (10 000—20 000 hematiri pe minut).

În stadiul manifest, există frecvent o triadă considerată drept caracteristică, reprezentată de proteinurie, hipertensiune arterială și sindrom nefrotic, dar în practică tabloul clinic nu se deosebește de acela al unei glomerulonefrite cronice care evoluează spre insuficiență renală.

Hipertensiunea arterială apare în 30—40% din cazuri, și, de obicei, numai după o perioadă mai îndelungată de persistență a proteinuriei. În faza terminală, hipertensiunea arterială este severă și se însoțește frecvent de complicații vasculare.

La bolnavii cu glomeruloscleroză diabetică se dezvoltă rareori o hipertensiune arterială malignă, iar majoritatea studiilor anatomopatologice nu constată prezența necrozei fibrinoide arteriolare. Aceste date corespund cu concepția majorității autorilor, care consideră hipertensiunea din nefropatia diabetică drept o hipertensiune cu renină scăzută. Scăderea funcției sistemului renină-angiotensină-aldosteron poate fi explicată prin mai multe mecanisme:

a) diminuarea stimulării producerii reninei, în urma creșterii volumului sanguin, care are loc, pe de o parte, prin creșterea *clearance*-ului apei libere, drept consecință a leziunilor renale, și, pe de altă parte, prin creșterea osmolalității plasmatice legată de hiperglicemie;

b) scăderea reninei circulante produsă prin mecanisme multiple: blocarea eliberării reninei din celulele juxtaglomerulare, din cauza hialinizării arteriolelor aferente; deficitul de sinteză; scăderea stimulării reninice în urma diminuării catecolaminelor circulante.

Hipertensiunea arterială se dezvoltă la acești bolnavi odată cu progresiunea bolii renale, datorită creșterii debitului cardiac (prin mărirea volumului sanguin și prin anemia nefrogenă) și a creșterii rezistenței vasculare periferice (prin îngustarea lumenului arteriolar, datorită hialinizării).

O parte dintre pacienții cu glomeruloscleroză diabetică rămîn normotensivi, mecanismele de inducere a hipertensiunii menționate mai sus fiind contracarate de anumiți factori hipotensori: scăderea concentrației de angiotensină II circulantă, diminuarea aldosteronului și creșterea consecutivă a excreției de sodiu la nivelul tubului contort distal. La unii bolnavi, hipoaldosteronismul poate fi chiar important, antrenînd o hiperkaliemie cu pericol vital.

Sindromul nefrotic apare cu o frecvență variabilă (10—20%, Lundbaek; 30%, Romoșan, Mănescu ș.a.), fiind mai deseori întîlnit la pacienții tineri cu leziuni de glomeruloscleroză difuză sau mixtă. În cadrul nefropatiei diabetice, sindromul nefrotic are tendința de a surveni tardiv, după mai mulți ani de proteinurie, dar implică o evoluție deosebit de nefavorabilă, apariția sa fiind, în general, asociată cu scăderea semnificativă a filtrării glomerulare. Datele clinice și de laborator nu diferă de acelea ale unui sindrom nefrotic de altă etiologie, dar hematuria este mai rar întîlnită, iar edemele sînt de obicei masive și refractare la diuretice, fiind uneori asociate cu insuficiență cardiacă congestivă. O particularitate a nefropatiei diabetice este faptul că sindromul nefrotic poate persista și în stadiul de insuficiență renală cronică avansată, proteinuria menținîndu-se de intensitate crescută chiar cînd filtrarea glomerulară ajunge sub 10 ml/min.

Stadiul de insuficiență renală debutează după o evoluție medie de 20 ani a diabetului zaharat, dar odată ce s-a instalat insuficiența renală, bolnavii mai supraviețuiesc în medie doar 2,8 ani (Tisher). O caracteristică a acestui stadiu de insuficiență renală este asocierea sa cu alte complicații frecvente ale diabetului zaharat, iar alterarea stării generale este mai rapidă decît în insuficiența renală datorată altor cauze. Aproximativ 2/3 din diabetici sfîrșesc cu insuficiență renală, dar în majoritatea cazurilor exitusul este marcat de accidente vasculare, cardiace sau cerebrale.

Apariția insuficienței renale produce unele modificări importante în ceea ce privește diagnosticul și tratamentul: crește „pragul“ renal al glucozei, diminuează necesitatea de insulină, crește sensibilitatea la stimuli hipoglicemianți și scade toleranța la glucoză. Controlul diabetului devine astfel dificil.

În stadiul avansat al bolii, nefropatia diabetică se asociază cu manifestări de microangiopatie difuză, retinopatia fiind practic constantă (peste 90%), traducîndu-se frecvent prin diminuarea acuității vizuale și prin prezența de microanevrisme la examenul fundului de ochi. De asemenea, sînt prezente semne vasculare cardiace de tip aterosclerotic, cu manifestări de boală coronariană sau insuficiență cardiacă congestivă, neuropatie diabetică și tendință crescută la infecții.

Explorarea funcțională renală. În stadiul precoce neproteinuric al glomerulosclerozei diabetice, în lipsa oricărui semn de afectare renală, există o particularitate funcțională deosebită, semnalată de studiile ultimilor ani. Este vorba de o hiperfuncție renală, însoțită de creșterea filtrării glomerulare cu 20—40% peste valoarea sa normală. La aceasta se asociază o creștere mai moderată a fluxului plasmatic renal, creșterea fracției de filtrare (care ajunge între 0,22—0,28) și a transportului maxim al glucozei (TmG). Creșterea precoce și caracteristică a filtrării glomerulare persistă o perioadă îndelungată de timp, de obicei pînă la apariția proteinuriei, și este în relație cu o hipertrofie renală, tradusă printr-o creștere în greutate a rinichiului confirmată și radiologic. Histologic, se constată în acest stadiu o hipertrofie glomerulară, cu creșterea suprafeței membranei bazale și, deci, a suprafeței de filtrare, în timp ce grosimea membranei bazale a capilarelor glomerulare este încă normală (Osterby). Hipertrofia renală este dependentă, în primul rînd, de factori metabolici. Intervin în plus factori hormonali (hormonul somatotrop hipofizar) și factori adaptativi funcționali (suplimentarea travaliului osmotic tubular).

Ulterior, pe măsură ce boala progresează, filtrarea glomerulară diminuează, în timp ce fluxul plasmatic renal poate rămîne mult timp în limite apropiate de cele normale. În cursul evoluției, survine o deteriorare progresivă a funcției renale, cu alterarea intensă a tuturor probelor funcționale renale, instalarea retenției azotate și trecerea în stadiul terminal al insuficienței renale cronice.

Formele clinice ale nefropatiei diabetice depind în primul rînd de stadiul evolutiv al bolii, fiind influențate și de vîrsta bolnavului și de particularitățile histologice. Se pot deosebi astfel:

a) *Forma comună sau „clasică“* se observă, în special, la bolnavii tineri, la care diabetul a debutat înaintea vîrstei de 15 ani. Se caracterizează prin proteinurie importantă, cu sau fără sindrom nefrotic, hipertensiune arterială și deficit funcțional renal, care se accentuează progresiv, ducînd, în majoritatea cazurilor în timp relativ scurt, la insuficiență renală terminală. Această formă are ca substrat histologic leziuni de glomeruloscleroză difuză sau mixtă.

b) *Forma vasculară* apare la bolnavi în vîrstă, la care diabetul are un debut clinic recent și se caracterizează prin proteinurie ușoară, hipertensiune arterială și insuficiență renală progresivă, ducînd în 2—4 ani la insuficiență renală terminală. Evoluția relativ rapidă s-ar putea explica prin faptul că debutul real al diabetului a rămas mult timp nedescoperit. Histologic, această formă prezintă leziuni de nefroangioscleroză benignă, asociată cu diverse grade de glomeruloscleroză.

c) *Forma oligosimptomatică* se întîlnește de asemenea mai frecvent la diabeticii de tip II, prezentînd hipertensiune arterială mai mult sau mai puțin severă, dar cu deficit funcțional renal moderat. Modificările histologice sînt predominant nodulare.

d) *Forma cu proteinurie permanentă izolată* se observă în unele cazuri de glomeruloscleroză, în care timp de mai mulți ani proteinuria permanentă reprezintă singura manifestare a bolii; histologic se găsesc leziuni glomerulare difuze de intensitate moderată.

Diagnostic pozitiv. În stadiile inițiale ale glomerulosclerozei diabetice, diagnosticul pozitiv este greu de stabilit. Afectarea renală poate apare atît în diabetul zaharat insulinodependent, cît și în cel compensat prin antidiabetice orale, sau chiar la cei echilibrați metabolic numai prin regim dietetic. Nefropatia diabetică trebuie suspectată ori de cîte ori se constată prezența unei proteinuri la un diabetic. Singura posibilitate de precizare a diagnosticului în stadiul proteinuric al glomerulosclerozei diabetice este examenul histologic prin biopsie renală.

În stadiul manifest, diagnosticul se bazează pe asocierea caracteristică a semnelor de nefropatie glomerulară (proteinurie, hipertensiune, edeme și, eventual, sindrom nefrotic) cu retinopatie diabetică și cu alte manifestări de afectare vasculară (cardiacă, cerebrală, periferică). Și în aceste cazuri, precizarea formei histologice necesită examen anatomopatologic.

Indiferent de stadiu, diagnosticul este dificil dacă diabetul zaharat este necunoscut sau este în stadiul biochimic. În afară de investigațiile biologice pentru diabet, diagnosticul poate fi precizat histologic în cazul în care se constată bioptic leziuni specifice de tip nodular.

Diagnostic diferențial. În practică este, deseori, necesar un diagnostic diferențial cu alte nefropatii glomerulare primitive sau secundare. Dintre nefropatiile glomerulare primitive intră în discuție, în primul rînd, nefropatiile glomerulare cronice, în special formele lobulare ale acestora, în care însă hipertensiunea arterială este deseori mai intensă și hematuria mai frecventă și mai importantă decît în glomeruloscleroza diabetică.

În glomeruloscleroza diabetică cu sindrom nefrotic, diagnosticul diferențial trebuie făcut cu celelalte sindroame nefrotice primitive sau secundare, pe baza asocierii hipertensiunii arteriale cu retinopatia diabetică și cu alte semne de afectare vasculară, precum și pe baza tabloului histopatologic renal.

Dintre nefropatiile glomerulare secundare se impune diferențierea de nefropatia lupică, în care sînt prezente semnele clinico-biologice de LED, iar biopsia renală arată semne sugestive de nefropatie lupică. Diferențierea de o nefropatie amiloidă se face pe baza contextului clinic (prezența unor boli amiloidogene, în cazul amiloidozei renale secundare) și a tabloului morfopatologic renal, care este specific.

Stadiul avansat al insuficienței renale datorată nefropatiei diabetice impune un diagnostic diferențial cu insuficiențe renale de altă etiologie, deoarece și în acestea din urmă pot apare tulburări de glicoreglare; lipsesc, însă, antecedentele de diabet zaharat, glicemia este doar moderat crescută, iar glicozuria de obicei lipsește.

Evoluție. Complicații. Prognostic. Evoluția glomerulosclerozei diabetice este imprevizibilă, deoarece unele cazuri de diabet grav se pot asocia cu leziuni renale minime, în timp ce alte cazuri, cu forme ușoare de diabet, pot prezenta leziuni renale severe (19). În general, evoluția depinde de formele clinice și de substratul morfopatologic. Prognosticul trebuie însă considerat rezervat, chiar în cazurile cu manifestări renale clinico-biologice reduse.

Instalarea hipertensiunii arteriale și deficitului funcțional renal, într-o nefropatie diabetică cu proteinurie izolată, contribuie la agravarea evoluției clinice.

Prognosticul este mult mai favorabil în nefropatia diabetică fără hipertensiune arterială, a cărei prezență, la un diabetic, reprezintă un factor care agravează complicațiile tardive ale diabetului (retinopatia și nefropatia). Circa 50% din bolnavi mor pînă la 7 ani de la începutul proteinuriei, 80% prin uremie. După instalarea retenției azotate, decesul survine de obicei în aproximativ 2 ani, datorîndu-se unor complicații vasculare, cardiace sau cerebrale, uremiei sau unor infecții intercurente. Se apreciază că diabetul zaharat este cauza unui număr important de insuficiențe renale terminale, care în principiu pot beneficia de dializă cronică sau transplantare renală.

Tratament. Deoarece leziunile renale sînt ireversibile și progresive, de importanță majoră sînt măsurile preventive: depistarea precoce a diabetului zaharat, controlul frecvent al bolnavului, aplicarea unui tratament dietetic strict individualizat, asociat la nevoie cu medicație antidiabetică (insulină sau antidiabetice orale). Aceste măsuri, care reprezintă o profilaxie generală a atingerii vasculare, inclusiv a microangiopatiei, sînt justificate de mecanismele implicate în patogenia glomerulosclerozei diabetice (pătrunderea crescută de glucoză în celulele renale și tubulare, cu alterarea consecutivă a metabolismului membranei bazale).

Odată leziunile renale constituite, tratamentul este doar simptomatic, adresîndu-se sindromului nefrotic, hipertensiunii arteriale și insuficienței renale.

Rezultatele terapiei sindromului nefrotic sînt puțin satisfăcătoare. Administrarea diureticelor impune o deosebită prudență, fiind posibilă decompensarea diabetului. Tiazidicele pot fi eficace, atît timp cît azotemia este normală, în timp ce în stadiul avansat se recomandă numai diureticele de ansă (furosemid 20—40 mg, la nevoie pînă la 160 mg, de 2 ori pe zi), sau metalazone (2,5 mg pînă la 25 mg pe zi). Se va acorda atenție depleției excesive de volum, hipokaliemiei și unei eventuale hipercolesterolemii secundare. Diureticele care împiedică pierderea de potasiu (spironolactonă, triamteren) vor fi utilizate cu extremă prudență, datorită frecvenței crescute a hipoaldosteronismului la acești bolnavi, ceea ce implică un risc crescut de hiperkaliemie. În stadiul de insuficiență renală, aceste diuretice sînt strict contraindicate.

Tratamentul hipertensiunii arteriale la bolnavii cu nefropatie diabetică va ține seama de faptul că, în majoritatea cazurilor, este vorba de o hipertensiune cu renină scăzută, asociată cu creșterea volumului sanguin și a rezistenței vasculare periferice și, deseori, cu creșterea debitului cardiac. Toate aceste tulburări vor trebui corectate. Terapia diuretică este esențială. În lipsa unui răspuns satisfăcător, se va adăuga un antihipertensiv vasodilatator: hidralazină, 10—25 mg, de 4 ori pe zi, pînă la 75 mg, de 4 ori pe zi; minoxidil, 5 mg pînă la 40 mg pe zi, care va fi administrat singur sau în asociere cu un betablocant, de preferat selectiv (atenolol, 50—100 mg pe zi; metoprolol, 50 mg de 2 ori pe zi etc.). Minoxidilul poate produce adesea o retenție hidrică cu edeme. Ca o alternativă terapeutică se pot utiliza blocanți alfa-adrenergici, (prazosin, 2 pînă la 20 mg pe zi), alfametildopa (250 mg, de 2 ori pe zi, pînă la 500 mg, de 4 ori pe zi) sau clonidina (0,100 mg, de 2 ori pe zi, pînă la 0,600 mg, de 4 ori pe zi). În unele cazuri, poate fi indicat captoprilul (25—100 mg, de 3 ori pe zi). Tratamentul antihipertensiv scade de obicei proteinuria.

În stadiul de insuficiență renală nu este indicată o restricție protidică atît timp cît deficitul funcției renale este moderat, filtratul glomerular se menține peste 30—40 ml/min și nu există retenție azotată.

Este însă necesar un aport caloric crescut, care necesită o rație corespunzătoare de lipide și glucide. Se va adapta, în mod corespunzător, necesarul de insulină și antidiabetice ca și eventual înlocuirea în alimentație a glucozei și zaharozei cu fructoza.

Aportul protidic va fi restrîns numai cînd ureea serică depășește 100 mg%, iar creatininemia 3—4 mg%. Dieta protidică va fi selecționată pentru a conține protide cu valoare biologică crescută.

În stadiul uremic, survine deseori o ameliorare paradoxală a echilibrului glucidic, cu scăderea necesarului de insulină (datorită diminuării catabolismului renal al insulinei și creșterii nivelului seric al unor peptide care inhibă degradarea enzimatică a hormonului). La bolnavii tratați cu insulină rezultă astfel un risc crescut de hipoglicemie.

Pentru controlul hiperglicemiei la bolnavii cu insuficiență renală, insulina este medicamentul de elecție. În cazul cînd insulina nu poate fi utilizată, se recomandă tolbutamida, deoarece este metabolizată de către ficat, iar dozele nu necesită modificări. Nu se vor utiliza în insuficiența renală: clorpropamida, acetohexamida și fenformina.

În stadiul terminal, cînd *clearance*-ul creatininei scade sub 5 ml/min, tratamentul conservator devine ineficace și singura posibilitate de prelungire a vieții acestor pacienți constă în aplicarea dializei cronice sau transplantării renale. Cu toate perspectivele de reabilitare și supraviețuire mai reduse decît în insuficiența renală de alte cauze, în ultimul timp aceste metode se aplică pe o scară tot mai largă, cu rezultate relativ satisfăcătoare, mai ales dacă sînt inițiate mai precoce decît în insuficiența renală terminală de alte etiologii.

LEZIUNILE TUBULO-INTERSTIȚIALE

PIELONEFRITA DIABETICĂ

Pielonefrita apare cu o incidență de aproximativ două ori mai mare la diabetici decît în restul populației (Balodimos; Kleeman). Pe de altă parte, se consideră că 7% din totalitatea pielonefritelor însoțesc un diabet zaharat.

Etiologia — patogenia pielonefritei la diabetici este identică cu cea a pielonefritei în general, fiind implicați aceeași germeni. Incidența crescută se explică prin mai mulți *factori patogenetici:*

a) rezistența scăzută a pacienților diabetici la infecții;

b) prezența altor leziuni renale, care favorizează grefarea infecției la nivelul parenchimului renal (arterio- și arterioloscleroza; glomeruloscleroza);

c) frecvența crescută a tulburărilor vezicale și urinare consecutive neuropatiei diabetice;

d) creșterea producției de amoniu la nivelul medularei renale, legată de episoadele acido-cetozice;

e) prezența glicozuriei, care ar reprezenta un bun mediu de cultură pentru bacterii.

Morfopatologic, se găsesc atît aspecte tipice de pielonefrită acută, cu microabcese diseminate, cît și leziuni caracteristice pielonefritei cronice (fig. 13.7). Pe lîngă alterațiile tipice pielonefritelor, rinichiul diabeticilor poate prezenta și infiltrate inflamatorii interstițiale focale discrete, asociate cu leziuni nespecifice de fibroză interstițială.

Tabloul clinic este similar cu acela al pielonefritei în general. Pot apare, însă, forme acute necrotizante și necroză papilară, complicații mai frecvente în pielonefrita asociată diabetului zaharat. Evoluția tardivă a pielonefritei cronice duce, deseori, la insuficiență renală terminală, iar asocierea pielonefritei cu celelalte leziuni ale rinichiului diabetic reprezintă un factor prognostic agravant.

Tratamentul este în primul rînd profilactic, fiind bazat pe echilibrarea corectă a metabolismului glucidic și pe înlăturarea glicozuriei, precum și pe depistarea și corectarea eventualilor factori favorizanți locali la nivelul tractului genito-urinar. Tratamentul curativ se bazează pe aceleași principii de aplicare a medicației antiinfecțioase și a terapiei adjuvante, ca și la bolnavii cu pielonefrită fără diabet. Trebuie subliniat că orice deteriorare rapidă a funcției renale sugerează posibilitatea apariției unei obstrucții urinare sau a necrozei papilare, care vor trebui tratate corespunzător. În stadiul de insuficiență renală cronică, terapia pielonefritei va fi adaptată gradului de deteriorare a funcției renale, în ceea ce privește alegerea medicației, stabilirea dozelor și intervalelor de administrare a acestora.

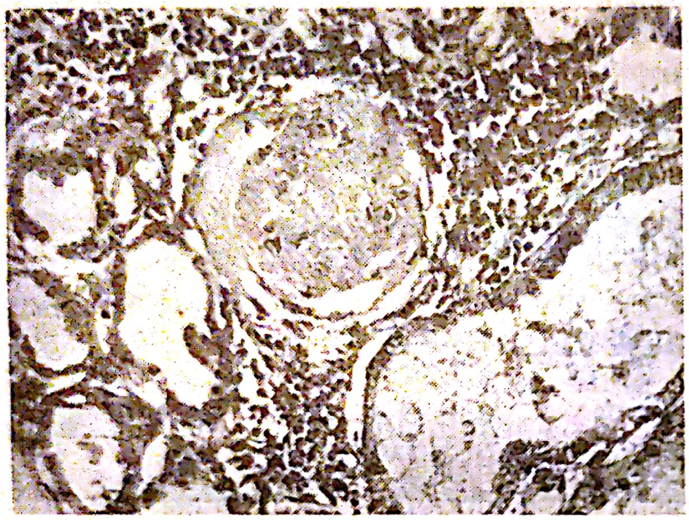


Fig. 13.7. Pielonefrită diabetică asociată cu glomeruloscleroză avansată (col. HE × 400).

NECROZA PAPILARĂ RENALĂ
(PAPILITA NECROTIZANTĂ ACUTĂ)

Necroza papilară renală reprezintă o complicație gravă, care apare prin infarct ischemic al medularei interne și al uneia sau mai multor papile renale. Această leziune poate complica diverse afecțiuni renale (pielonefrita, nefropatia produsă de analgetice, nefropatia obstructivă etc.), dar apare cu o incidență deosebit de crescută la diabetici, la care se întîlnesc 50% din toate necrozele papilare constatate la necropsii.

Patogenetic, este vorba, mai frecvent, de o necroză papilară acută de origine bacteriană, care complică o pielonefrită diabetică și, mai rar, de o necroză papilară de tip angiopatic, consecutivă arteriosclerozei.

Tabloul clinic este cel al unei boli acute febrile, asociată cu disurie, hematurie macroscopică, frisoane, dureri lombare colicative violente și, uneori, stare de șoc cu oligurie. În multe cazuri se instalează rapid o insuficiență renală acută, cu oligo-anurie. În urină se găsesc hematii, leucocite și, uneori, fragmente de țesut papilar sfacelat (histurie). *Radiologic* pot apare la urografie semne caracteristice, cu imagini în „inel" a regiunii papilare, datorită distrucției vîrfului papilei. *Evoluția* poate lua uneori forme subacute, cu infecție urinară severă, recidivantă și deficit progresiv al funcției renale. *Prognosticul* trebuie considerat rezervat, deoarece formele severe au o mortalitate ridicată (70%).

Diagnosticul se bazează pe contextul clinic, simptomatologia fulminantă survenită în cursul unei pielonefrite acute severe, hematuria macroscopică și histuria, la care se adaugă imaginile radiologice sugestive. Uneori diagnosticul poate fi făcut retrospectiv după luni sau ani prin descoperirea, la un examen radiologic, de calcificări în zona papilară (necroză papilară vindecată cu calcificare).

Tratamentul este în primul rînd preventiv, bazat pe hidratare adecvată și tratament antibiotic corespunzător și precoce, la orice bolnav diabetic cu infecție a tractului urinar. Este indicat ca diabeticii să evite cu strictețe abuzul de analgetice, factor favorizant important al necrozei papilare. Odată ce necroza papilară a apărut, nu există un tratament specific eficace, aplicîndu-se terapie de hidratare, echilibrarea diabetului, antibiotice, hemostatice, și îndepărtarea unei eventuale obstrucții. Uneori, este necesară aplicarea hemodializei.

LEZIUNEA ARMANNI-EBSTEIN

Modificare histologică specifică diabetului zaharat, leziunea este caracterizată prin depunerea de glicogen în celulele epiteliale ale tubului contort proximal și în porțiunea descendentă a ansei Henle. Celulele apar tumefiate și palide (fig. 13.8), iar glicogenul apare în roșu la colorația cu Carmin Best. Leziunea a fost mult mai frecvent constatată în era preinsulinică, fiind rară în prezent.

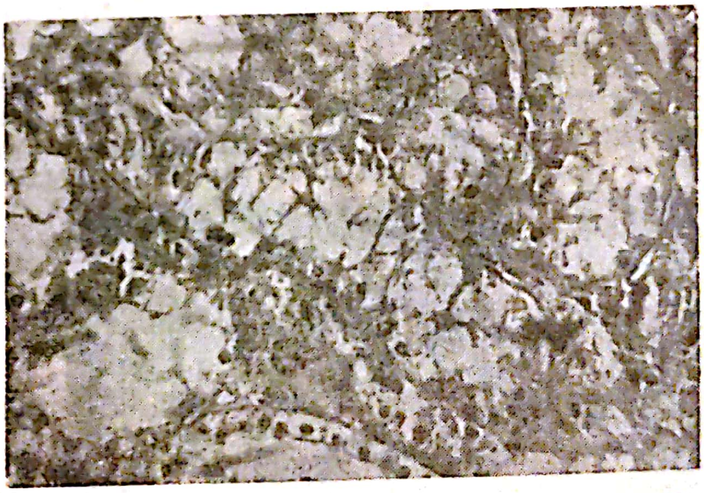


Fig. 13.8. Leziune Armmani-Ebstein cu distrofie vacuolară a nefrocitelor tubilor distali (col. HE × 400).

Mai pot apare leziuni tubulare nespecifice, reprezentate de vacuolizarea celulelor tubului contort proximal și îngroșarea membranei bazale a celulelor tubulare, cu acumulare de material PAS-pozitiv.

LEZIUNILE VASCULARE

ARTERIOSCLEROZA RENALĂ

Rinichiul diabetic prezintă modificări arteriosclerotice, care nu se deosebesc morfologic de cele constatate la nediabetici. La diabetici acestea apar însă mai frecvent, mai precoce (77% din diabetici, Ditscherlein) și au o evoluție mai gravă.

Arterioscleroza afectează, în primul rînd, arterele renale mari și, în al doilea rînd, ramurile lor intrarenale, arterele arcuate. S-a sugerat că îngustarea lumenului vascular, secundară arteriosclerozei, ar explica, în mare parte, incidența crescută a hipertensiunii arteriale la diabetici, dar constatarea că această hipertensiune este asociată cu o reninemie scăzută face puțin probabilă originea reno-vasculară a hipertensiunii la diabetici.

ARTERIOLOSCLEROZA RENALĂ

Leziunile arteriolare renale sînt mai caracteristice pentru rinichiul diabetic decît cele arteriosclerotice. Ele se traduc printr-o îngroșare hialină, omogenă și extensivă a pereților arteriolelor aferente și eferente, cu depunere de material PAS-pozitiv între intimă și medie (fig. 13.9). Arterioscleroza la diabetici este de 10 ori mai frecventă decît în restul populației și survine, în mod obișnuit, în cadrul unui diabet sever, apărînd în toate cazurile în care diabetul are o durată peste 10 ani. Asocierea leziunilor arteriosclerotice cu cele de glomeruloscleroză difuză pare să fie caracteristică nefropatiei diabetice, fiind un indiciu diagnostic util în cazul unor afecțiuni glomerulare fără etiologie clară (Thomsen).

*

În timp ce aspectele diagnostice pe care le ridică nefropatia diabetică sînt, în mare parte, clarificate din punct de vedere anatomo-clinic, problema terapiei nefropatiei diabetice rămîne încă deschisă și depinde, în esență, de prevenirea și terapia eficace a diabetului zaharat. Există, în prezent, unele perspective care deschid posibilitatea unei eventuale influențări favorabile a apariției și evoluției leziunilor renale din diabetul zaharat. Pot fi menționate: transplantarea de pancreas, grefarea de celule beta-insulare, pancreasul artificial, aplicarea somatostatinei, administrarea unui inhibitor al glucoziltransferazei ș.a.

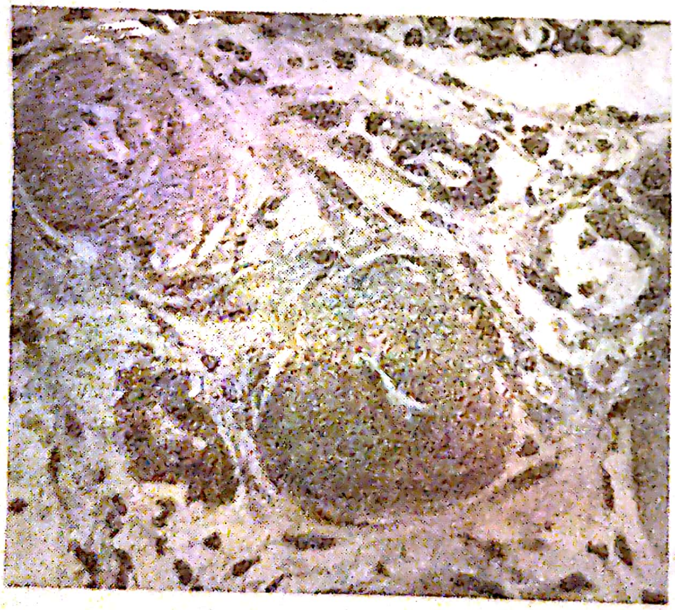


Fig. 13.9. Nefropatie diabetică cu arteriolohialinoză și obliterarea lumenului arteriolar (col. HE × 400).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ARIEFF A. I., MYERS B. D. — Diabetic nephropathy. În: The Kidney, Brenner, B. M., Rector F. C., Eds., W. B. Saunders, Philadelphia, 2nd ed., 1981, 1906.
2. BALODIMOS M. C. — Diabetic nephropathy. În: Joslin's Diabetes Mellitus, Marble A., White P., Bradley R. F., Krall L. P., Eds., Les & Febiger, Philadelphia, 11th ed., 1971, 526.
3. BĂCANU G., ANGHELESCU LUCIA, SERBAN V. — Medicația metabolică, Ed. Medicală, București, 1980, 40.
4. BRICKER N. S., LUBOWITZ H. — Functional alterations associated with diabetic nephropathy. In: Diabetes Mellitus — Diagnosis and Treatment, Fajans S. S., Sussman K. E., Eds., American Diabetes Association, 1971, vol. III, 376.
5. CHRISTLIEB A. R. — Treating hypertension in the patient with diabetes mellitus. *Med. Clin. North Amer.*, 1982, *66*, 6, 1373.
6. DITSCHERLEIN G. — Nierenveränderungen bei Diabetikern, VEB Gustav Fischer, Jena, 1969.
7. GEORGESCU L., MĂNESCU N., ROMOȘAN I. — Nefropatiile glomerulare, Ed. Facla, Timișoara, 1983, 193.
8. GUNDERSEN H. J. G., MOGENSEN S. E., SEYER-HANSEN K., OSTERBY, LUNDBAEK K. — Anomalies précoces et tardives du rein diabétique. In: Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker, Flammarion Med. Sci., Paris, 1978, 47.
9. LUNDBAEK K. — Diabetic nephropathy. În: Néphrologie, Hamburger, J., ed. Flammarion, Paris, 1979, 549.
10. MARBLE A. — Current concepts of diabetes. În: Joslin's Diabetes Mellitus, Marble A., White P., Bradley R. F., Krall L. P., Eds., Lea & Febiger, Philadelphia, 11th ed. 1971, 1.
11. MAUER S. M., STEFFES M. W., BROWN D. M. — Modèles expérimentaux de néphropathie diabétique. În: Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker, Flammarion Méd. Sci., Paris, 1978, 27.
12. MINCU I. — Diabetul zaharat, Ed. Medicală, București, 1977, 674.
13. PALMBERG P. F. — Diabetes retinopathy. *Diabetes*, 1977, *26*, 703.
14. PARSONS V., WATKINS P. J. — Diabetes and the kidney. În: Renal Disease, Black D., Jones N. F. (eds), Blackwell Sci, Publ., Oxford, 1979, 687.
15. QUELLHORST E., KNÜTTEL H. — Dialysebehandlung der fortgeschrittenen diabetischen Nephropathie. *Münch. Med. Wschr.*, 1977, *119*, 15, 509.
16. RASKIN P. — Diabetic regulation and its relationship to microangiopathy. *Metabolism,* 1978, *27*, 235.
17. ROMOȘAN I., MĂNESCU N., GEORGESCU L., BĂCANU G. — Glomeruloscleroza diabetică. Studiu anatomoclinic privind 47 cazuri. *Medicina Internă*, 1982, *34*, 5, 469.
18. SCHELER F. — Klinik der diabetischen Nephropathie. Münch. Med. Wschr., 1977, *119*, 15, 493.
19. TCHOBROUTSKY G. — Peut-on prévenir et comment traiter la néphropathie diabétique? In: Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker, Flammarion Méd. Sci., 1978, 101.
20. THOMSEN A. C. — The Kidney in Diabetes Mellitus, Munksgaard Press, Copenhagen, 1965.
21. TISHER C. C., McCOY R. C. — Diabetes mellitus and the kidney. In: The kidney in Systemic Disease, Suki W. N., Eknoyan G., eds., John Wiley & Sons, New York, 1976, 105.
22. WEHNER H. — Morphologie der diabetischen Nephropathie. *Münch. Med. Wschr.*, 1977, *119*, 489.

14

AMILOIDOZA RENALĂ

Amiloidoza renală reprezintă una din localizările viscerale cele mai frecvente și mai grave ale bolii amiloide.

Amiloidoza este o boală sistemică, caracterizată prin acumularea tisulară progresivă a unei substanțe proteice anormale (amiloid), cu structură fibrilară și afinități tinctoriale particulare. Substanța amiloidă se depune extracelular, în matricea țesutului conjunctiv, fără să producă reacții tisulare, dar are drept consecință tulburări funcționale, în urma compresiunii exercitate de depozitele amiloide sau prin tulburarea schimburilor metabolice locale. În raport cu sediul și intensitatea depozitelor, apar clinic diverse manifestări, cele mai frecvente fiind determinate de nefropatia, neuropatia, cardiopatia, enteropatia și hepatopatia amiloidă.

Istoric. Amiloidoza a fost recunoscută pentru prima dată în 1842 de Rokitansky, care a descris amiloidul ca un material omogen și amorf de tip hialin. Numele bolii a fost introdus de Virchow (1855), iar identificarea amiloidului cu roșu de Congo de către Benhold în 1922. Structura fibrilară a fost sugerată de Rhomanyi și alții, iar fibrilele au fost descrise în 1960 de Spiro, semnificația lor fiind evaluată de Cohen.

Amiloidoza poate apare în absența oricărei leziuni subiacente (*amiloidoza primară)* sau se constată în asociere cu diverse stări patologice *(amiloidoză secundară)*, cel mai deseori cu afecțiuni inflamatorii, neoplazice sau ereditare.

Incidență. Nefropatia amiloidă ocupă, ca incidență, locul al treilea între nefropatiile secundare, după nefropatia diabetică și cea lupică (Lagrue, Romoșan, Mănescu ș.a.).

Afectarea renală se constată în peste 75% din cazurile de amiloidoză atît primară, cît și secundară (Kyle). Amiloidoza renală poate fi întîlnită în cadrul unor manifestări viscerale multiple (cord, tract gastro-intestinal, splină, ficat, tunel carpian, creier, piele ș.a.), dar este posibil să apară și izolată.

Epidemiologie. Este de menționat, din punct de vedere epidemiologic, că există o formă eredo-familială de amiloidoză, febra mediteraneană familială, care survine la anumite grupări etnice (evrei, armeni, turci, arabi).

Vîrstă şi sex. Amiloidoza renală afectează ambele sexe, predominînd la bărbaţi şi se întîlneşte mai ales după vîrsta de 40 de ani.

Etiologia bolii amiloide este necunoscută, dar pot fi deosebite mai multe forme etiologice (tabelul 14.1):

1 — primitivă;
2 — secundară unor boli cronice inflamatorii sau neoplazice;
3 — eredo-familială.

1. *Amiloidoza primitivă* apare rareori înaintea vîrstei de 50 de ani, fiind frecvent asociată procesului de îmbătrînire (*amiloidoză senilă*). Dintre afectările viscerale, amiloidoza senilă afectează în special rinichiul, cordul, creierul şi pancreasul, producînd manifestări clinice atipice de insuficienţă renală, insuficienţă cardiacă, demenţă senilă şi diabet zaharat grav.

2. *Amiloidoza secundară.* Dintre bolile inflamatorii cronice menţionate (v. tabelul 14.1), tuberculoza este în scădere, deşi rămîne încă o cauză importantă de amiloidoză renală secundară (mai ales localizarea osoasă şi pulmonară).

Între celelalte cauze, este de subliniat asocierea frecventă a amiloidozei renale secundare cu: osteomielita, supuraţiile bronho-pulmonare, sifilisul, poliartrita reumatoidă (mai ales în formele prelungite), spondilatrita ankilopoetică şi rectocolita ulcero-hemoragică.

Amiloidoza renală este relativ frecvent asociată cu unele boli maligne, mai ales cu mielomul multiplu (în 6—15% din cazuri), limfomul Hodgkin şi alte limfoame, precum şi diverse cancere viscerale.

3) *Amiloidoza eredo-familială.* Dintre multiplele forme ale amiloidozei eredo-familiale, nefropatia amiloidă se întîlneşte frecvent în febra mediteraneană, în care reprezintă peste 50% din cauzele de deces.

Patogenia amiloidozei nu este cunoscută, dar, pe baza datelor acumulate în ultimul timp, se poate considera că mecanismul principal, atît în amiloidoza secundară, cît şi în cea eredo-familială, este reprezentat de o deviere biochimică a căilor metabolice. Substanţa amiloidă apare în urma unui dezechilibru metabolic prin hiperproducţia sau prin diminuarea procesului de degradare proteică, precum şi prin alterarea matricei ţesutului conjunctiv.

Caracterele biochimice ale amiloidului. Substanţa amiloidă este formată din mai multe fracţiuni: o glicoproteină cu structură fibrilară, constituită în cea mai mare parte din fragmente polipeptidice, şi o componentă mucopolizaharidică accesorie, depusă secundar.

Componentele proteice principale permit diferenţierea a două tipuri de proteine amiloide:

a) proteina amiloidă înrudită cu lanţurile uşoare de imunoglobuline (proteina L), avînd o anumită specificitate imunologică şi

b) proteina fibrilară nelegată imunochimic de lanţurile polipeptidice de imunoglobuline (proteina A sau amiloidul de origine necunoscută).

Fibrila amiloidă legată imunologic de proteina L (fibrila AL) se găseşte în amiloidoza primară şi în cea asociată cu mielomul multiplu, iar fibrila legată de proteina A (fibrila AA), în amiloidoza secundară asociată cu infecţii, neoplazii şi stări inflamatorii cronice.

Se consideră că în patogenia amiloidozei renale intervin şi factori imunologici. Stimularea prelungită a sistemului reticulo-endotelial ar pu-

Tabelul 14.1

Etiologia amiloidozei

1) *Amiloidoza primitivă*

2) *Amiloidoza secundară*

a) Boli inflamatorii cronice:
- — tuberculoza (în primul rînd osoasă)
- — lepra
- — sifilisul
- — osteomielita
- — supuraţiile pulmonare cronice
- — bronşiectazia
- — empiemul cronic
- — pielonefrita cronică (mai ales cea litiazică)
- — sindromul Reiter
- — boala Whipple
- — enterita regională
- — ileita terminală
- — rectocolita ulcero-hemoragică
- — colecistita cronică
- — sinuzita cronică
- — otitele cronice
- — sarcoidoza
- — schistosomiaza

b) Colagenoze:
- — dermatomiozita
- — sclerodermia
- — lupusul eritematos diseminat
- — poliartrita reumatoidă
- — spondilartrita ankilopoetică

c) Boli neoplazice și hemopatii maligne
- — carcinomul renal
- — hipernefromul
- — cancerul tiroidian
- — boala Hodgkin
- — mielomul multiplu
- — macroglobulinemia Waldenström
- — leucemiile limfoide cronice
- — agamaglobulinemia

d) Dermatoze:
- — hidrosadenita supurativă
- — ulcerul venos de gambă
- — artrita psoriazică
- — epidermoliza buloasă distrofică

e) Paraplegia (cu tulburări vezicale și infecţii urinare).

f) Diabetul zaharat

3) *Amiloidoza eredo-familială*
- — febra mediteraneană familială (boala periodică tip I și II)
- — amiloidoza portugheză familială cu polinevrită
- — amiloidoza hepatică cu surditate și dureri articulare
- — cardiopatia familială amiloidă
- — neuropatia familială amiloidă
- — nefropatia amiloidă Ostertag cu insuficienţă renală progresivă
- — amiloidoza ereditară cutanată
- — amiloidoza ereditară cu carcinom tiroidian
- — distrofia „în grilaj" a corneei
- — boala Muckle-Wells
- — amiloidoza perireticulară familiară Bergman

tea duce la degradarea procesului normal de producere a imunoglobulinelor, cu formarea de glicoproteine cu structură fibrilară, probabil printr-o combinare dintre anticorpii circulanţi şi glicoproteina antigenică. În amiloidozele ereditare ar putea interveni şi un defect cromozomial în gena producătoare de lanţuri uşoare, ducînd la apariţia de lanţuri anormale şi proteine insolubile. Mecanismele imunologice ar explica condiţiile de apariţie ale bolii, rolul stimulării antigenice prelungite, agravarea amiloidozei prin corticosteroizi şi frecvenţa crescută a amiloidozei în mielomul multiplu.

Morfopatologie. Modificările morfopatologice renale ale amiloidozei sînt similare în formele primară şi secundară.

Macroscopic rinichii sînt, de obicei, măriţi în volum, palizi şi cu consistenţă crescută.

În *microscopia optică* depunerile amiloide renale apar ca un material de tip hialin cu afinităţi tinctoriale particulare. Amiloidul se colorează PAS-pozitiv, metacromatic, prin violet de metil sau violet de genţiană şi în roşu-închis prin roşu de Congo. Are o birefringenţă verde în microscopie polarizată şi este fluorescent cînd secţiunile sînt tratate cu tioflavin T.

Histologic principalele modificări structurale observate în stadiile cele mai precoce apar la nivelul glomerulilor (fig. 14.1). Leziunile afectează aproape toţi glomerulii, dar variază în intensitate de la un glomerul la altul (fig. 14.2 şi 14.3). Primele depuneri de amiloid apar la nivelul mezangiului şi subendotelial, sub forma unui material omogen situat extracelular, care apare eozinofil pe coloraţia hematoxilină-eozină şi poate fi uşor confundat cu depozitele din nefropatia glomerulară extramembranoasă sau cu cele din glomeruloscleroza diabetică nodulară. Depozitele de amiloid cresc progresiv în volum, antrenînd o lărgire a spaţiilor mezangiale, cu extindere de-a lungul membranei bazale capilare.

În *imunofluorescenţă* apar imunoglobuline şi complement (C_3) în mezangiu şi în depozitele periferice de amiloid, dar datele de imunofluorescenţă nu au valoare diagnostică.

În *microscopie electronică,* depozitele de amiloid au o structură distinct fibrilară, element cu valoare diagnostică pentru confirmarea prezenţei amiloidului (fig. 14.4). Fibrilele apar în strîns contact cu membrana bazală capilară şi sînt localizate subendotelial şi mezangial. Sînt considerate patognomonice fibrilele fine, care măsoară 80—100 Å şi sînt dispuse neregulat sau în fascicule. Ele pot fi deosebite de fibrilele de colagen, datorită lipsei lor de periodicitate. Localizarea cea mai precoce şi cea mai comună a fibrilelor de amiloid este la nivelul mezangiului. Membrana bazală capilară rămîne normală o lungă perioadă de timp. Membrana bazală a capsulei Bowman este adesea îngroşată şi fragmentată.

Fibrilele de amiloid au fost observate şi în jurul membranei bazale tubulare şi în pereţii vaselor interstiţiale (fig. 14.5). Atît experimental, cît şi la om s-a constatat posibilitatea unei regresiuni parţiale a depozitelor de amiloid, în mod spontan sau terapeutic.

Tabloul clinico-biologic al nefropatiei amiloide nu are caractere particulare, indiferent de etiologie sau de tipul bolii amiloide. Simptomele

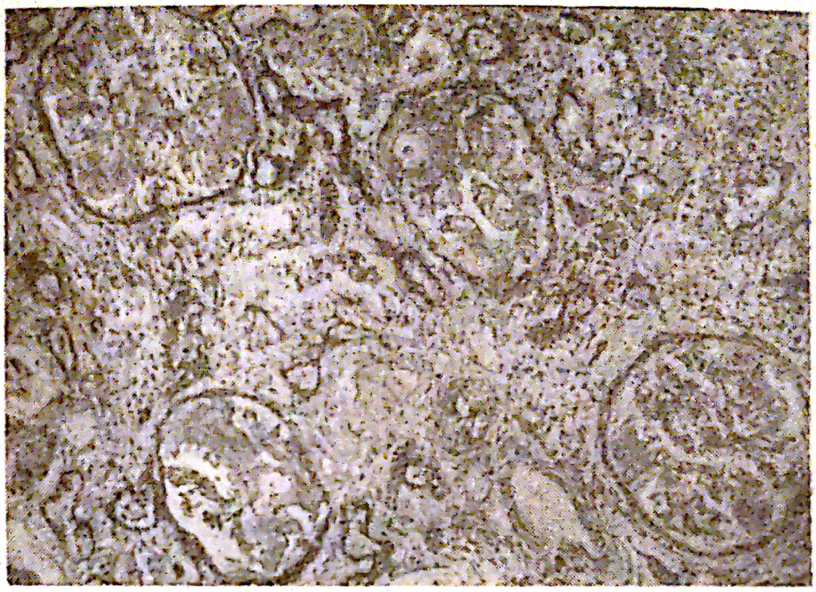


Fig. 14.1. Nefropatie amiloidă cu depozite incipiente la nivelul mezangiului și îngroșarea spațiului mezangial (col. PAS × 200).

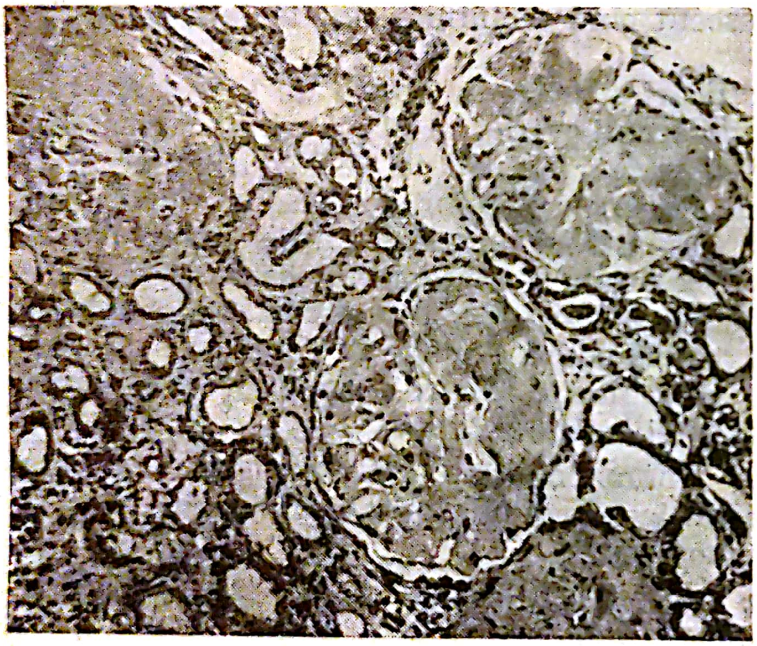


Fig. 14.2. Nefropatie amiloidă cu depuneri de amiloid și afectarea ghemului capilar glomerular; atrofii și dilatări ale tubilor (col. Roșu de Congo × 400).

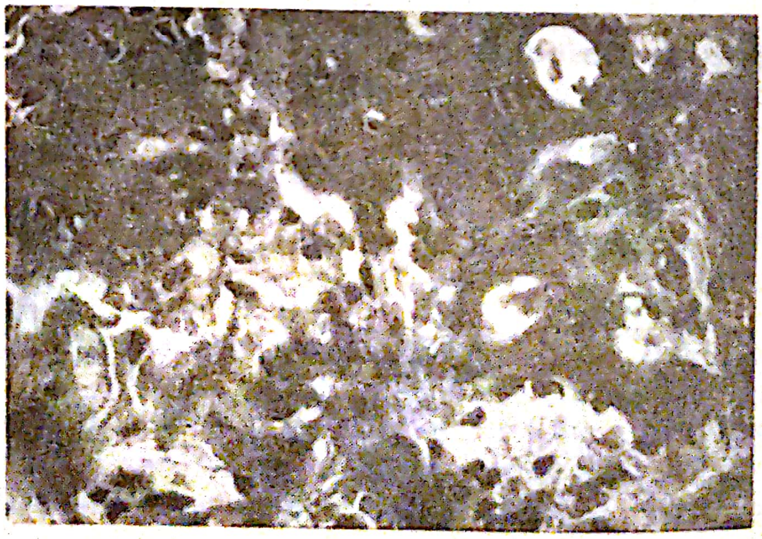


Fig. 14.3. Nefropatie amiloidă cu depozite extinse de amiloid la nivelul ghemului capilar glomerular și aspecte pseudonodulare (col. Roșu de Congo × 600).

clinice pot fi variate ca intensitate, chiar în cazul unor depuneri masive de amiloid la nivelul rinichiului.

Poate atrage atenţia asupra amiloidozei prezenţa unei proteinurii izolate, a edemelor sau a sindromului nefrotic. Tensiunea arterială este de regulă în limite normale sau chiar scăzută (uneori prin insuficienţă suprarenală). Hipertensiunea este mai rară decît în alte nefropatii glomeru-

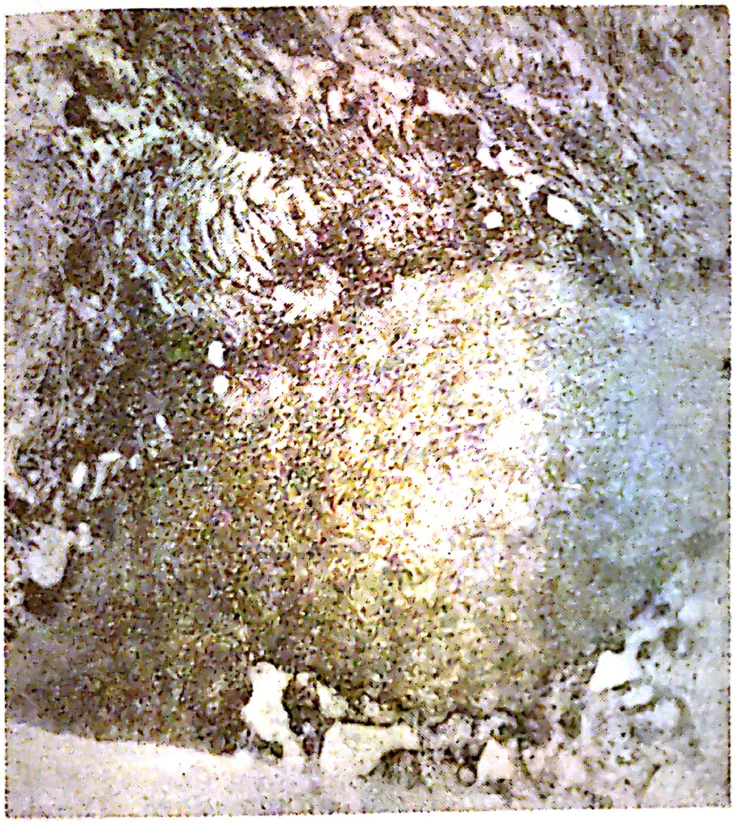


Fig. 14.4. Nefropatie amiloidă: îngroşare protuberenţială a membranei bazale cu fibrile amiloide (ME × 10 000).

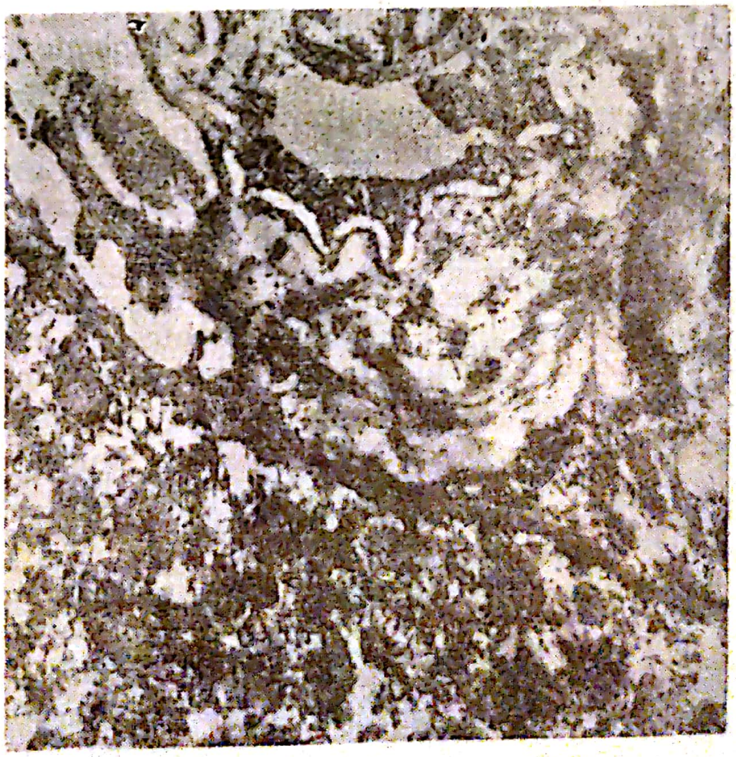


Fig. 14.5. Nefropatie amiloidă: depuneri de amiloid în interstiţiul din zona corticală (ME × 10 000).

lare, în medie la 20—30% din cazuri, dar studii recente arată o frecvență mai mare, mai ales în stadiul uremic.

Semnul cel mai precoce și cel mai frecvent întîlnit este proteinuria. Aceasta are intensitate variabilă, inițial discretă și intermitentă, ulterior devine permanentă în cantitate de 1—3 g/24 de ore, dar putînd ajunge și la 20—30 g/zi în cazurile cu sindrom nefrotic. Nu există întotdeauna o corelație strictă între intensitatea proteinuriei și severitatea leziunilor morfopatologice. Proteinuria este, în general, neselectivă și conține o proporție mai crescută de globuline, corespunzînd concentrațiilor serice mai mari de alfa-2 și beta-globuline, însă există și cazuri cu proteinurie selectivă sau fără proteinurie decelabilă prin metodele uzuale. În astfel de cazuri, concentrarea urinii și electroforeza urinară pot uneori evidenția prezența de paraproteine (lanțuri ușoare monoclonale de tip kK sau λ sau proteina Bence-Jones).

Volumul diurezei poate fi normal sau crescut.

Sedimentul urinar este de obicei necaracteristic chiar în stadiile avansate de boală. Hematuria apare doar în mod excepțional (5%). Uneori se poate constata leucociturie cu uroculturi sterile.

Examenul sanguin nu arată modificări caracteristice, cu valoare diagnostică. Există în mod obișnuit o creștere a VSH și a fibrinogenului. Proteinele totale sînt scăzute, cu hipoalbuminemie și hiper-alfa 2-globulinemie și, de obicei, cu o creștere a gamaglobulinelor. În cazurile cu sindrom nefrotic, gamaglobulinele pot fi relativ scăzute, iar colesterolul și lipidele serice doar moderat crescute. Există cazuri cu poliurie, care se însoțesc uneori de tulburări hidroelectrolitice și acidoză. Se poate constata o plasmocitoză medulară moderată.

Funcția renală poate fi normală sau scăzută, în raport cu stadiul evolutiv.

Forme anatomo-clinice. A. *Nefropatia amiloidă glomerulară.* Datele actuale arată că există o oarecare corelație între modificările anatomoclinice glomerulare, tabloul clinico-biologic și evoluția amiloidozei renale. După Missmahl, evoluția amiloidozei renale are loc în 4 stadii, fiecare cu caractere bine individualizate:

a) stadiul asimptomatic sau preclinic;
b) stadiul proteinuric;
c) stadiul nefrotic și
d) stadiul uremic,

a) *Stadiul preclinic* se caracterizează prin absența proteinuriei sau a altor semne clinico-biologice de afectare renală, în timp ce histopatologic se poate evidenția prezența substanței amiloide sub forma unor depozite mezangiale incipiente, care pot fi constatate și în arteriolele glomerulare.

b) *Stadiul proteinuric* este caracterizat prin prezența proteinuriei, care se poate menține chiar ani de zile, de obicei neselectivă, de intensitate variabilă, în timp ce morfopatologic apar noduli amiloizi în contact cu membrana bazală glomerulară. În acest stadiu, funcția renală este de obicei păstrată, iar sedimentul urinar este sărac.

c) *Stadiul nefrotic* prezintă o proteinurie importantă și, progresiv, se instalează toate semnele clinico-biologice ale unui sindrom nefrotic, care apare în 60—80% din cazuri (3, 4, 14). Sindromul nefrotic poate fi foarte sever, deoarece la hipoproteinemia marcată contribuie nu numai proteinuria, ci și scăderea sintezei proteice în urma amiloidozei hepatice și a tulburării absorbției de aminoacizi la nivelul intestinului subțire, infiltrat cu depozite de amiloid. Funcția renală poate prezenta un grad variat de alterare. Radiologic, rinichii sînt crescuți de volum. Histopatologic, depunerea de amiloid apare sub formă de mase nodulare mari, cu îngroșarea importantă a membranelor bazale glomerulare.

d) *Stadiul uremic* se caracterizează prin prăbușirea funcției renale, instalarea retenției azotate și a tabloului obișnuit al insuficienței renale cronice. În general, evoluția spre agravare se face rapid și bolnavii ajung în scurt timp la insuficiență renală terminală. În acest stadiu, la unele cazuri, proteinuria diminuă net și edemele regresează; alteori persistă întreg tabloul de sindrom nefrotic cu proteinurie și edeme refractare, chiar în cazurile avansate. În stadiul uremic, depunerile amiloide infiltrează întregul ghem capilar, din toți glomerulii, și se pot evidenția și la nivelul membranelor bazale tubulare, în interstițiu, precum și în vase.

B. *Nefropatia amiloidă tubulară.* Această formă anatomo-clinică se caracterizează histologic prin importanța depozitelor peritubulare și interstițiale de amiloid, iar clinic se traduce prin tulburări hidro-electrolitice severe, în timp ce funcția renală este relativ păstrată.

Alteori, afectarea tubulară se însoțește de o acidoză tubulară renală, frecvent asociată stadiului de insuficiență renală. La acești pacienți se găsește un deficit important al reabsorbției tubulare a bicarbonatului, asociat uneori cu glicozurie renală și aminoacidurie.

S-au comunicat și cazuri de amiloidoză renală cu poliurie și polidipsie, datorate unui diabet insipid nefrogenic.

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza antecedentelor, care evidențiază fie boli amiloidogenetice, fie existența unor factori eredo-familiali, și a datelor clinico-biologice, care arată prezența unei proteinurii, neexplicate printr-o altă nefropatie, sau a unui sindrom nefrotic cu tensiune arterială normală și hematurie discretă sau absentă, cu sau fără insuficiență renală. La bolnavii cu sindrom nefrotic, chiar cu insuficiență renală avansată, examenul radiologic poate atrage atenția asupra amiloidozei, evidențiind volumul mai mare al rinichilor. În plus, asocierea semnelor de nefropatie cu unele manifestări extrarenale sugestive poate sprijini diagnosticul de amiloidoză. Se pot astfel întîlni: hepatomegalie, splenomegalie, cardiomiopatie, cu insuficiență cardiacă sau pericardită, neuropatie periferică de tip polinevritic și, mai rar, malabsorbție intestinală, macroglosie, tulburări vizuale prin anomalii corneene sau vitroase, gușă și purpură vasculară. Testele diagnostice biologice utilizate în trecut, cum ar fi proba cu roșu de Congo, au fost abandonate, deoarece nu dau rezultate satisfăcătoare. Diagnosticul de certitudine este stabilit, însă, pe baza biopsiei renale, cu studiul preparatelor colorate cu roșu de Congo în microscopia optică. Nefropatia amiloidă este una din puținele afecțiuni renale în care tabloul anatomopatologic este patognomonic. Datele de microscopie electronică au de asemenea valoare în stabilirea diagnosticului amiloidozei.

Deoarece afectarea renală apare obișnuit în cadrul unei amiloidoze sistemice, constatarea prezenței amiloidului cu altă localizare poate preciza natura unei afectări renale neclare. În acest scop, se poate efectua biopsia rectală, însă cu rezultate mai puţin sigure decît puncţia bioptică renală (84% rezultate pozitive în biopsia rectală, faţă de 95% în biopsia renală, după Kyle). Rezultate mai puţin sigure se obţin prin biopsia hepatică, gingivală sau cutanată.

Diagnosticul diferenţial se efectuează cu: 1. *Proteinuria permanentă izolată* care se poate întîlni fără un substrat bine precizat sau care poate să apară ca o fază tranzitorie în evoluţia altor nefropatii. Poate fi diferenţiată prin lipsa antecedentelor amiloidogene şi a altor semne de afectare extrarenală ale amiloidozei. Concentrarea urinii şi efectuarea electroforezei proteinelor urinare pentru depistarea unor paraproteine, paralel cu electroforeza comparativă a proteinelor serice, ca şi examenul anatomopatologic prin puncţie bioptică renală, permit stabilirea cu certitudine a diagnosticului de nefropatie amiloidă.

2. *Sindromul nefrotic din alte nefropatii glomerulare* este greu de diferenţiat de sindromul nefrotic din amiloidoza renală. Anumite particularităţi pot doar sugera etiologia amiloidă: antecedentele amiloidogene, lipsa hematuriei şi a hipercolesterolemiei, tensiunea arterială normală, rinichii măriţi de volum (care pot fi însă întîlniţi şi în alte nefropatii: nefropatia diabetică, glomerulonefrita acută, sindromul nefrotic idiopatic, nefrita interstiţială acută, rinichiul mielomatos, rinichiul polichistic ş.a.), evoluţia lent progresivă, eventuala asociere cu poliuria şi mai ales semnele de localizare viscerală ale bolii amiloide (ficat, splină, intestin, miocard). Diagnosticul trebuie însă precizat prin examenul histologic şi studiul materialului bioptic pe coloraţii speciale. În sindromul nefrotic aparent primitiv, mai ales la bolnavii în vîrstă, glomerulopatia poate fi o amiloidă renală în aproximativ 10% din cazuri.

3. *Nefropatiile glomerulare cronice* sînt greu de diferenţiat de o nefropatie amiloidă, pentru care pledează: hematuria discretă sau absentă, lipsa frecventă a hipertensiunii arteriale, insuficienta renală progresivă, în contrast cu volumul normal sau crescut al rinichilor, şi examenul histologic care precizează diagnosticul.

4. *Rinichiul din mielomul multiplu* se manifestă, de obicei, prin proteinurie izolată şi mai rar prin sindrom nefrotic. Imunoelectroforeza urinară evidenţiază paraproteine mielomatoase, diagnosticul fiind sprijinit şi de semnele extrarenale (modificări osoase, hiperproteinemie, imunoglobuline monoclonale, anemie cu plasmocitoză, mielograma), precum şi de cele histologice.

Amiloidoza renală se asociază, însă, relativ frecvent cu mielomul multiplu (în 6—15% din cazuri), în special la bolnavii în vîrstă, la care ambele afecţiuni sînt mai frecvente. Atît în amiloidoza senilă, cît şi în mielomul multiplu se constată anomalii imunitare similare ale sintezei imunoglobulinelor.

Diagnosticul diferenţial etiologic. Se impune deosebirea amiloidozei renale *secundare* de amiloidozele *eredofamiliale*, dintre care mai frecventă este febra mediteraneană familială transmisă printr-o genă unică recesivă autosomală. În febra mediteraneană familială apar încă din copilărie sau adolescenţă episoade recidivante de febră, însoţite de un sindrom abdominal acut tranzitoriu, revărsat pleural rapid rezolutiv, artrite, eritem de tip erizipeloid şi hematurie macro- sau microscopică. Decesul survine prin insuficienţă renală progresivă la o vîrstă relativ precoce.

Există şi forme mai rare de amiloidoză familială cum ar fi afecţiunea descrisă de Muckle şi Wells, în care amiloidoza renală este foarte frecventă, fiind asociată cu urticarie recidivantă, surditate neuro-senzorială, sterilitate şi hiperglobulinemie, precum şi amiloidoza perireticulară familială Bergman, în care nefropatia este mai rară.

Amiloidoza primară nu se deosebeşte esenţial clinic şi morfopatologic de amiloidoza secundară. În afară de rinichi, afectează şi cordul, tractul gastro-intestinal, splina, ficatul, limba, tunelul carpian şi creierul. Amiloidoza primară se întîlneşte frecvent la vîrstnici. Amiloidoza *senilă* se caracterizează prin depozite amiloide, care la peste 75 de ani se găsesc în 15%, iar la peste 90 de ani în 50% din cazuri. Proteinuria apare în 90% din cazuri, iar sindromul nefrotic în 30—40%. Insuficienţa renală este o complicaţie tardivă, dar reprezintă modalitatea obişnuită de deces.

Evoluţia formelor obişnuite ale amiloidozei renale duce la exitus de obicei în cîţiva ani, în medie după 2 ani de la stabilirea diagnosticului histologic. În cazurile cu sindrom nefrotic sau insuficienţă renală prognosticul este rezervat. Poate surveni frecvent şi moartea subită. După Kyle supravieţuirea este de 54% la 1 an, 26% la 3 ani şi 20% la 5 ani de la stabilirea diagnosticului.

Există posibilitatea regresiunii parţiale a depozitelor de amiloid, proces care are loc foarte lent, după mai mulţi ani de la îndepărtarea stimulului amiloidogen.

Complicaţiile sînt reprezentate de diverse infecţii şi hemoragii. O complicaţie considerată drept o particularitate a amiloidozei este tromboza venei renale. Aceasta se manifestă prin instalarea rapidă a unui sindrom nefrotic prin deteriorarea bruscă a funcţiei renale; iar alteori prin insuficienţă renală acută cu uremie rapid progresivă. Apariţia trombozei venei renale întunecă mult prognosticul amiloidozei, ducînd frecvent la moarte.

Alţi factori de agravare a prognosticului sînt reprezentaţi de intervenţii chirurgicale, diverse infecţii, corticoterapie, anticoagulante, crizo- şi radioterapie.

Tratamentul amiloidozei renale poate fi etiologic, simptomatic şi patogenetic.

Tratamentul *etiologic* se adresează formelor secundare, în care de importanţă esenţială este vindecarea sau cel puţin stabilizarea bolii amiloidogene. În acest sens se indică tratamentul cît mai precoce medical şi/sau chirurgical al tuberculozei, osteomielitei, rectocolitei ulcero-hemoragice, bolii Crohn, supuraţiilor pleuro-pulmonare, poliartritei reumatoide sau altor boli cu potenţial amiloidogen.

Tratamentul *simptomatic* se adresează sindromului nefrotic, cu un regim bogat în proteine în faza compensată şi administrarea de diuretice. Se evită deshidratarea excesivă, care atrage riscul accentuării hipovolemiei şi a scăderii filtrării glomerulare, precum şi pericolul instalării unei tromboze a venei renale. Corticoterapia este contraindicată în amiloidoza renală, deoarece s-a dovedit experimental că poate favoriza dezvoltarea depozitelor de amiloid.

Sindromul nefrotic fiind o manifestare frecventă şi a amiloidozei renale, aplicarea corticoterapiei într-un sindrom nefrotic se va face numai după excluderea amiloidozei.

În nefropatia amiloidă cu insuficiență renală se aplică tratamentul corespunzător al insuficienței renale cronice prin terapie conservatoare, dializă cronică și transplant renal.

Rezultatele hemodializei cronice, ca și ale transplantării renale, sînt însă mai puțin favorabile decît în alte insuficiențe renale terminale.

Tratamentul *patogenetic* urmărește două obiective: blocarea formării amiloidului și mobilizarea depozitelor de amiloid din țesutul conjunctiv. Nu există în prezent, însă, măsuri specifice satisfăcătoare care să realizeze aceste obiective. Au fost încercate în acest sens diverse preparate citotoxice și imunosupresoare: clorambucilul, azatioprina, ciclofosfamida și metotrexatul, toate cu rezultate neconcludente.

O indicație de tratament imunosupresor ar fi reprezentată de cazurile în care se constată o relație imunochimică între depozitele de amiloid și lanțurile ușoare de imunoglobuline. Unele preparate (azatioprina) par chiar să agraveze amiloidoza experimentală.

În ultimii ani, ca tratament specific se recomandă colchicina, vizînd blocarea formării de amiloid, sau dimetilsulfoxidul (DMSO), pentru mobilizarea depozitelor amiloide din țesutul conjunctiv. Administrarea colchicinei se face în doze medii de 0,5 mg, de 2 pînă la 4 ori pe zi. Efectele secundare sînt reduse, dar trebuie ținut seama de riscul hematologic și teratogen al preparatului, care nu se va administra în primul trimestru al sarcinii. Colchicina se recomandă mai ales la bolnavii cu funcție renală păstrată și a dat rezultate mai ales în febra mediteraneană familială, unde poate controla și atacurile febrile, fiind posibilă regresiunea depozitelor de amiloid, observată pe biopsii renale reiterate. Dimetilsulfoxidul poate fi încercat și la bolnavi în stadiul nefrotic sau uremic, atît în amiloidoza primitivă, cît și în cea secundară, observîndu-se uneori diminuarea proteinuriei, ameliorarea sindromului nefrotic și a funcțiilor renale, fără efecte secundare importante.

BIBLIOGRAFIE

1. ALEXANDER F., ATKINS E. L. — Familial renal amyloidosis, *Amer. J. Med.*, 1975, 59, 121.
2. CAFNI J., SOHAR E., ZEMER D. — Amyloid nephropathy. In: „Nephrology", Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J. P., Eds., Wiley-Flammarion, New York, 1979, 689.
3. CAMERON J. S. — Glomerulonephritis. *Brit med. J.*, 1980, 4, 285.
4. COHEN A. S. — Amyloidosis. *New. Engl. J. Med.*, 1977, 299, 522.
5. GEORGESCU L., MÂNESCU N., ROMOȘAN I. — Nefropatiile glomerulare. Ed. Facla, Timișoara, 1983, p. 204.
6. GLASSOCK R. J., COHEN A. H. — Secondary glomerular diseases. In: „The Kidney", Brenner M. B., Rector C. F. Eds., W. B. Saunders, Philadelphia, 1981, p. 1528.
7. GLENNER G. — Amyloid deposits and amyloidosis: The beta-fibriloses. *New. Engl. J. Med.*, 1980, 302, 1283.
8. JONES N. F. — Renal amyloidosis: pathogenesis and therapy. *Clinical Nephrology*, 1976, 6, 460.
9. KYLE R. A., E. D. — Amyloidosis: Review of 236 cases. *Medicine*, 1975, 54, 271.
10. LAGRUE G., BARIETY J. — Les amyloidoses. *Ann. Biol. Clin.* 1972, 30, 467.

11. LIMAS C., WRIGHT J. R., MATSUZAKI M., CALKINS E. — Amyloidosis and multiple myeloma. A re-evaluation using a control population. *Amer. J. Med.*, 1973, 54, 166.

12. MĂNESCU N., ROMOŞAN I., KLINDA CAMELIA, SABO I., GOLEA O., ZOSIN C. — Diabet insipid nefrogen prin tubulonefrită interstiţială acută asocită cu acidoză metabolică severă. *Medicina internă*, 1981, *28*, 6, 475.

13. MISSMAHL H. P. — Treatment of amyloidosis. *Disch. med. Wschr.*, 1969, 94, 2691.

14. ROMOŞAN I., MĂNESCU N., GOLEA O., GEORGESCU L., ZOSIN C. — Amiloidoza renală. Studiu anatomo-clinic. *Timişoara medicală*, 1981, *24*, 4, 17.

15. VAN RYSWIJK M. H., DONKER H. J. M., RUINEN L., MARRINK J. — Treatment of renal amyloidosis with dimethyl sulfoxide (DMSO). *Proc. Eur. Dialysis Transpl. Ass.* 1979, 16, 500.

16. WATANABE T., SANITER T. — Morphological and clinical features of renal amyloidosis. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1975, 366, 2, 125.

15

NEFROPATIA ÎN BOLILE DE COLAGEN

Afectarea renală în bolile de colagen apare cu o frecvență variabilă, în funcție de boala luată în considerare, criteriile folosite pentru diagnostic și durata perioadei de observare a bolnavului.

Frecvența nefropatiei lupice (NL) este mare; ea ajunge la 60—70% cînd diagnosticul se pune pe baza datelor clinice, crește la 90% dacă adăugăm la aceste date informațiile oferite de microscopul optic și atinge 100% dacă biopsia renală este examinată la microscopul electronic și în imunofluorescență.

În poliarterite (P) frecvența afectării renale este de asemenea mare; ea variază între 60 și 90%, în funcție de criteriile clinice sau histologice folosite. Nefropatia este mai frecventă în poliarterita nodoasă — forma macroscopică a poliarteritei — (80—90%), în poliarterita produsă prin hipersensibilizare — forma microscopică a poliarteritei — (80—90%) și în granulomatoza Wegener (80%). Este mai rară (57—60%) în poliarterita cu afectare pulmonară.

În sclerodermie (S) frecvența este exprimată în procente care variază între limite largi: 3—25% cînd nefropatia se diagnostichează clinic și 58—90% cînd nefropatia se evidențiază histologic. Procentele foarte mici din unele statistici se explică prin faptul că bolnavii cuprinși în loturile respective nu au fost urmăriți cel puțin 3 ani, perioada medie cuprinsă între apariția manifestărilor cutanate și debutul clinic al nefropatiei.

În poliartrita reumatoidă (PR) afectarea renală este rară, nedepășind 10—15%, iar în dermatomiozită (DM) și polimiozite ea este foarte rară și se manifestă clinic, de obicei, tardiv.

Tabloul clinic. Simptomatologia nefropatiilor din colagenoze poate fi sistematizată în cinci sindroame renale: sindromul nefritic (glomerular și/sau interstițial); sindromul nefrotic, sindromul de insuficiență renală, sindromul hipertensiv și un sindrom care constă în manifestări urinare izolate.

În NL cele mai frecvente sindroame renale sînt: sindromul nefritic glomerular (45—60%), sindromul nefrotic (16—60%), sindromul de insuficiență renală (30%) și sindromul hipertensiv (12—43%). Un aspect particular al sindromului nefritic glomerular îl constituie sedimentul urinar telescopat, dar această modificare apare și în nefropatia din P. Sindromul nefrotic se asociază frecvent cu sindromul hipertensiv, iar hiperlipemia nu se corelează cu valorile serinelor plasmatice. Sindromul de insuficienţă renală acută se suprapune de obicei pe sindromul nefritic glomerular sau interstiţial şi pe sindromul hipertensiv. Sindromul de insuficienţă renală cronică se asociază frecvent cu sindromul nefritic glomerular, sindromul nefrotic şi sindromul hipertensiv.

În sindromul hipertensiv apar uneori semne de suferinţă tubulară (prezenţa alfa$_2$ şi beta$_2$-microglobulinei urinare în cantitate crescută şi acidoză tubulară renală). Sindromul urinar izolat (proteinurie, hematurie sau leucociturie izolate) (cu o frecvenţă de 15%) şi sindromul nefritic interstiţial izolat (5—27%) sau asociat la sindromul nefritic glomerular (20—25%) sînt de multe ori mai greu de diagnosticat. Corelaţii clinico-histologice destul de constante se pot stabili între prezenţa clinică a sindromului nefrotic şi aspectele histologice de glomerulonefrită membranoasă şi glomerulonefrită proliferativă difuză, între sindromul de insuficienţă renală şi glomerulonefrita proliferativă difuză şi între sindromul nefritic interstiţial şi nefrita interstiţială lupică. În glomerulonefritele mezangiale lupice lipsesc, de obicei, sindroamele de insuficienţă renală, nefrotic şi hipertensiv.

Nefropatia în poliarterite se manifestă cu sindrom nefritic glomerular (80—90%) sau cu hematurie izolată. Sindromul hipertensiv este obişnuit în P nodoasă (PN); el este prezent cu o frecvenţă variabilă în forma microscopică a poliarteritei şi rar în poliarterita cu afectare pulmonară. Hipertensiunea arterială se corelează mai bine cu leziunile de glomerulită progresivă şi poliarterită vindecată decît cu leziunile de vascularită activă. Sindromul de insuficienţă renală apare tardiv în poliarterita nodoasă. Este mai frecvent în forma microscopică şi în granulomatoza Wegener. Insuficienţa renală este rară în forma pulmonară a poliarteritei. O manifestare renală izolată şi iniţială a poliarteritei a fost descrisă de Glanen şi colab. (1982), sub formă de insuficienţă renală cu hipertensiune arterială; diagnosticul stabilit pe baza decelării de microanevrisme la angiografia renală a permis instituirea unui tratament cu Endoxan+Prednison, care a dus la normalizarea hipertensiunii şi ameliorarea funcţiei renale. Sindromul nefritic interstiţial este mai rar ca în LES, cu toate că vasculita afectează şi vasele interstiţiale. Este mai frecvent în forma microscopică a poliarteritei şi în poliarterita cu afectare pulmonară, cînd se manifestă ca o nefrită interstiţială acută. Foarte rar apare o suferinţă tubulară izolată, constînd în pierdere de sodiu, clor şi potasiu şi hipostenurie rezistentă la pitresină. Sindromul nefrotic este rar în forma macroscopică a poliarteritei şi mai frecvent în forma microscopică a acesteia.

Sclerodermia are modalităţi de exprimare renală mai puţine: hipertensiunea arterială malignă şi sindromul de insuficienţă renală rapid progresivă sînt cele mai frecvente manifestări şi constituie în acelaşi timp 43% din cauzele de deces în această boală. Proteinuria izolată (15—50%) şi sindromul nefrotic sînt alte două tablouri sub care se poate manifesta clinic afectarea renală în S.

Simptomatologia renală în PR se rezumă la trei sindroame: sindromul nefrotic, sindromul nefritic şi sindromul de insuficienţă renală cronică. Sindromul nefrotic însoţeşte, de obicei, amiloidoza renală, la care se asociază, destul de des, tromboza de venă renală. Hiperlipemia este mai puţin importantă, iar hipertensiunea arterială este de obicei absentă. Sindromul de insuficienţă renală acută se întîlneşte foarte rar în formele

„maligne“ de PR cu vasculită necrotică și afectări viscerale multiple. Este posibilă apariția unui sindrom urinar izolat (proteinurie sau hematurie), ca expresie a afectării glomerulare latente produsă de boală sau de medicamente.

În sindromul Sjögren se întîlnește relativ frecvent o nefropatie de tip interstițial (v. cap. „Nefropatii interstițiale“).

Afectarea renală în DM se manifestă cu proteinurie mică, de obicei fără hipertensiune arterială; sindromul de insuficiență renală are o alură cronică.

Diagnostic. Nefropatia în colagenoze pune două probleme mari de diagnostic: diagnosticul etiologic și diagnosticul nefropatiilor latente.

Diagnosticul etiologic. Niciunul din sindroamele renale descrise nu au valoare etiologică pentru o anumită colagenoză. Pentru a indica boala de colagen în prezența sindroamelor renale amintite există la dispoziție o serie de date clinice, biochimice și imunochimice:

— criteriile ARA pentru LES și PR;

— tablourile clinice caracteristice: modificări cutanate și digestive în sclerodermie, tulburările cutanate și musculare în DM, anemia microangiopatică în forma microscopică a poliarteritei și S, hemoragiile pulmonare în P, leziunile necrotice ale tractului respirator superior în granulomatoza Wegener;

— prezența factorului antinuclear și scăderea complementului seric constituie elemente prețioase de diagnostic pentru NL.

Factorul antinuclear (FAN) global determinat prin imunofluorescență se găsește, în toate cazurile active de boală, în titruri mari. Fluorescența obținută este de tip omogen (produsă de factori antidezoxiribonucleoproteine) sau inelar (dată de anticorpi anti-DNA nativ). Cele mai mari dificultăți de diagnostic apar cînd FAN este negativ sau în titru mic. În istoria naturală a bolii lupice, FAN poate lipsi într-un moment al evoluției (în formele incipiente, în perioadele de remisiune, în NL avansate), sau de-a lungul întregii evoluții (2—4% din LES). La bolnavii cu FAN constant negativ nefropatia lupică este mai benignă. FAN în titru mic dă o fluorescență de tip „pătat“, așa cum se întîlnește în perioadele de remisiune ale bolii și în alte afecțiuni (S și PR) sau în prezența anticorpilor anti-M_o (1/3 din LES) și anti-S_m (1/4 din LES) dirijați împotriva unor antigene nucleare solubile. În general, la bolnavii cu anticorpi anti-RNA prezența nefropatiei este îndoielnică. De aceea, FAN de tip inelar constituie elementul cel mai valoros pentru diagnosticul NL active. Absența sa este mai frecventă în formele membranoase și mezangiale. Tehnica cu celule LE este mai puțin sensibilă pentru decelarea FAN decît testul de imunofluorescență, iar în unele cazuri celulele LE sînt atipice. Scăderea complementului seric se constată la 70% din cazurile de LES și la 90% din cazurile cu nefrită activă. Secvența în care scad fracțiunile complementului seric este următoarea: C_4, C_3, complementul hemolitic total și C_{1q}. Rareori scade numai complementul hemolitic total. În prezența unor semne de nefropatie, scăderea C_{1q} și C_3 evoluează invers proporțional cu proteinuria și hematuria. Complementul seric este mai scăzut în cazurile cu sediment urinar telescopat, față de cei cu proteinurie izolată. Scăderea C_4 constituie parametrul cel mai util: scade cel mai precoce, cel mai mult și se corectează greu în perioadele de remisiune. De asemenea, în perioadele de remisiune, scăderea C_3 are o valoare mai mare pentru diagnosticul NL decît complementul hemolitic total, care poate fi normal. Această scădere a C_3 se corelează destul de bine cu pozitivarea testului Coombs cu ser anticomplementar. Scăderea complementului seric este mult mai rară în NL mezangială. Scăderea complementului seric apare uneori în nefropatiile din poliarterita vaselor mici, dar FAN este de obicei absent.

În nefropatiile din celelalte colagenoze, manifestările umorale sînt mult mai puțin utile pentru diagnosticul etiologic.

Prezența factorului reumatoid în PR este unul din criteriile utile pentru diagnostic. Există însă pe de o parte forme seronegative de PR, iar pe de altă parte cazuri de NL activă cu factor reumatoid și crioimunoglobulinemie mixtă policlonală IgG-IgM în ser. Factorul reumatoid este prezent în 25—35% din cazurile de sclerodermie.

Poliarteritele prezintă cele mai dificile probleme de diagnostic. Definite anatomic ca vascularite necrotice, ele nu au manifestări clinice, biochimice și imunochimice caracteristice. Eozinofilia din P vaselor mici și P cu afectare pulmonară, prezența antigenului Australia în P generalizată (cu afectare arterială și venoasă), deficitul de alfa-antitripsină din P forma microscopică, creșterea imunoglobulinelor A serice din granulomatoza Wegener nu sînt semne caracteristice, așa cum este FAN pentru NL. Mai mult, angeite necrotice apar cu o frecvență variabilă în cadrul altor colagenoze. De aceea, de multe ori diagnosticul de nefropatie în cadrul poliarteritelor se pune prin excluderea celorlalte boli de colagen.

În concluzie, diagnosticul etiologic al nefropatiilor din colagenoze este mai dificil în următoarele situații:

— cînd nefropatia constituie semnul de debut sau unica afectare viscerală a bolii respective; această eventualitate apare mai frecvent în LES și poliarterita nodoasă;

— cînd nefropatia se asociază cu semne extrarenale prezente în tabloul clinic al mai multor colagenoze (PN, LES, PR);

— în prezența unei nefropatii la oameni în vîrstă. De pildă 12% din cazurile de NL debutează după vîrsta de 50 de ani și constituie mai des un semn de debut al bolii lupice, adesea fiind singurul semn al acesteia. În PN incidența este maximă în decada a 6-a de viață. La fel, granulomatoza Wagener este mai frecventă la oamenii în vîrstă.

În aceste situații cu diagnostic etiologic dificil, criteriul histologic ar putea fi de folos pentru a afirma cărei colagenoze îi aparține nefropatia.

Morfopatologie. Nefropatia lupică. Se descriu 5 tipuri histologice de NL: glomerulonefrita proliferativă mezangială (glomerulonefrita lupică cu leziuni minime), reprezentînd 5—13% din nefropatiile lupice (fig. 15 1.a și 15 1.b), glomerulonefrita proliferativă focală (30%), glomerulonefrita proliferativă difuză (45—50%), glomerulonefrita membranoasă (15%) și nefrita interstițială lupică (5%). În glomerulonefrite apar leziuni interstițiale la 2/3 din bolnavi (leziuni tubulare, infiltrat inflamator sau fibros interstițial). De asemenea, la jumătate din bolnavii cu leziuni glomerulare predominante se găsesc depozite interstițiale de IgG și C_3 la imnuofluorescență. Leziunile de vascularită necrozantă însoțesc, de obicei, tipurile histologice descrise mai sus, mai ales glomerulonefrita lupică proliferativă difuză. S-au descris și leziuni mai rare: amiloidoză renală, asociată cu glomerulită membranoasă și focală, și tromboza venelor renale și hipernefromul, fără semne de NL bilaterală.

Aspectele anatomice considerate caracteristice NL se întîlnesc destul de rar.

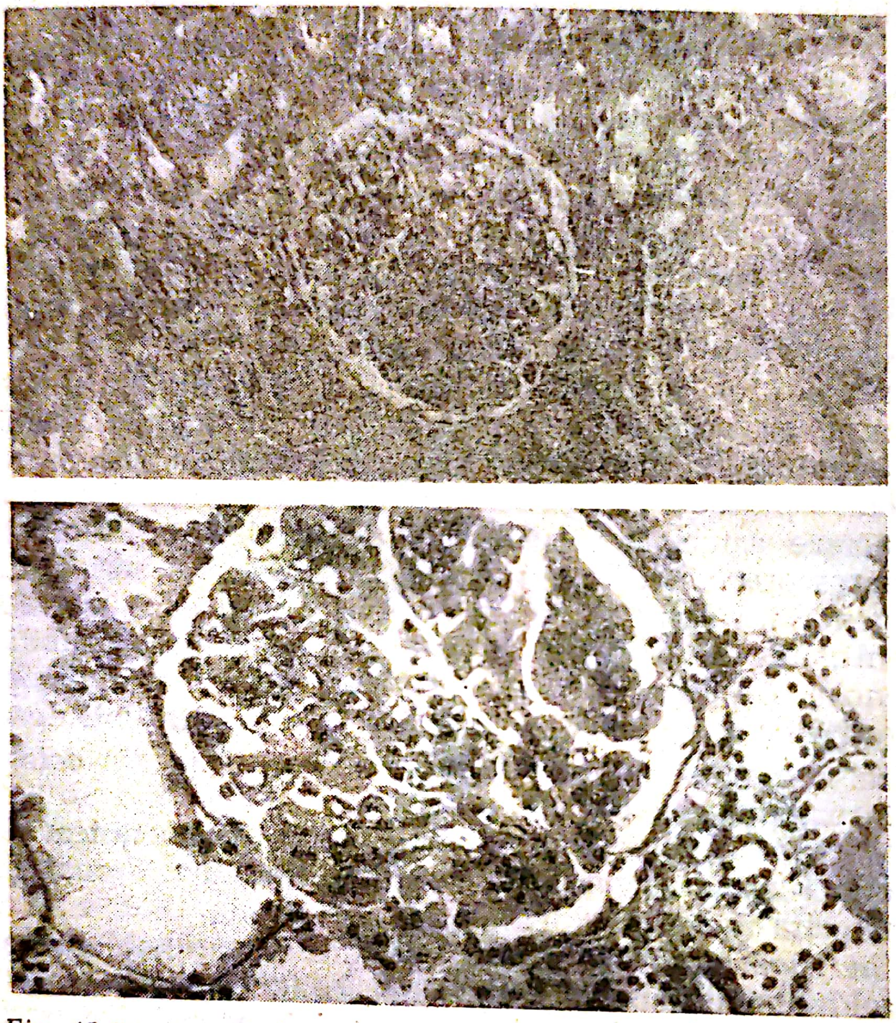


Fig. 15.1. *a* — Nefropatie lupică. Plajă de necroză fibrinoidă; glomerulită proliferativă (M.O.). *b* — Nefropatie lupică. Depozite de fibrinoid larg răspîndit.

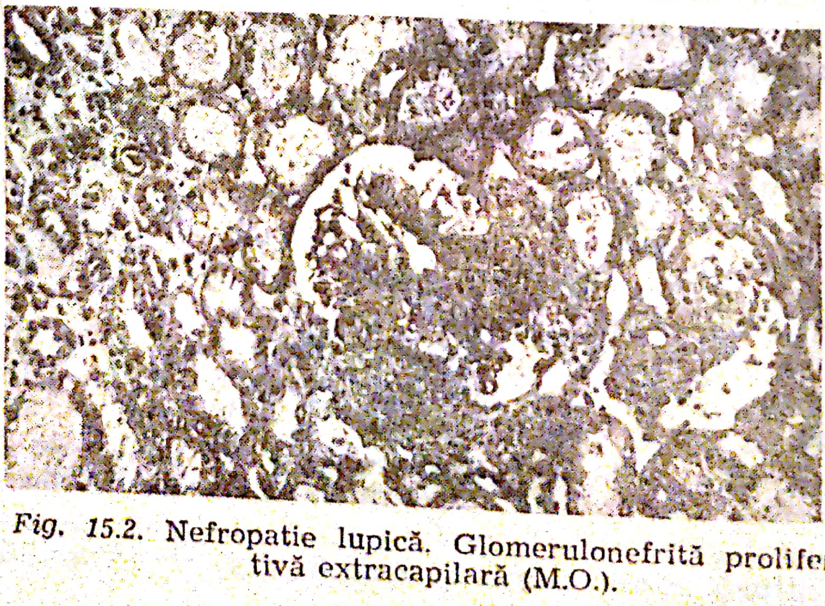


Fig. 15.2. Nefropatie lupică. Glomerulonefrită proliferativă extracapilară (M.O.).

asociată cu glomerulită membranoasă și focală, și tromboza venelor renale şi hipernefromul, fără semne de NL bilaterală.

Aspectele anatomice considerate caracteristice NL se întîlnesc destul de rar.

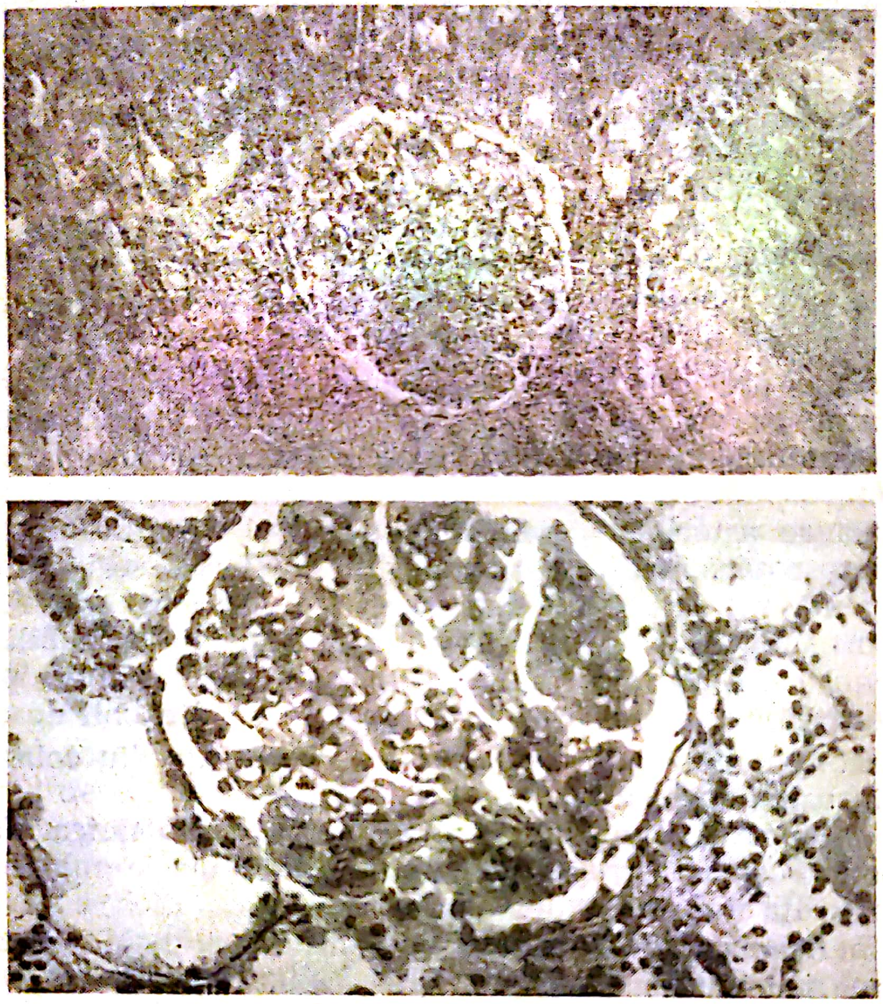


Fig. 15.1. *a* — Nefropatie lupică. Plajă de necroză fibrinoidă; glomerulită proliferativă (M.O.). *b* — Nefropatie lupică. Depozite de fibrinoid larg răspîndit.

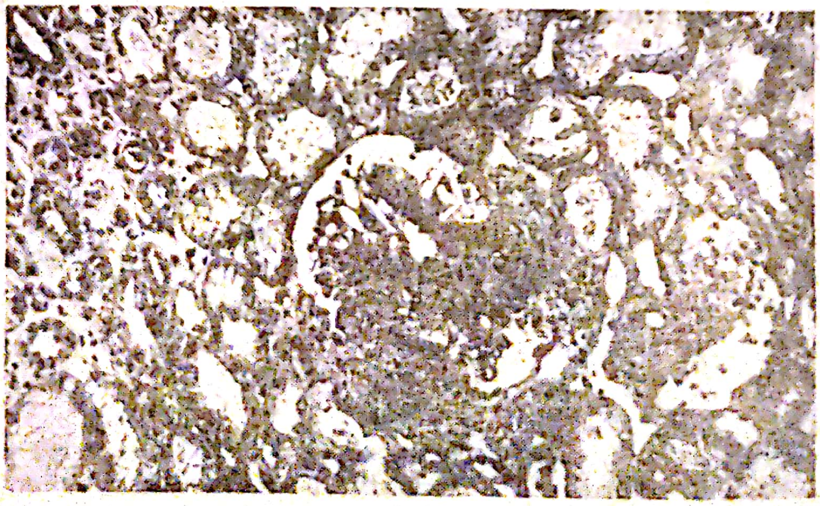


Fig. 15.2. Nefropatie lupică. Glomerulonefrită proliferativă extracapilară (M.O.).

La microscopul optic singura modificare specifică o constituie corpii hematoxilinici Gross. Aceştia nu se găsesc decît în leziunile proliferative difuze. Sînt rare asocierile considerate ca avînd valoare diagnostică: dubletul necroză segmentară + „anse de sîrmă", sau triada: necroză segmentară + corpi hematoxilinici + cariorexis.

La microscopul electronic, singura modificare considerată ca fiind sugestivă pentru NL este aspectul de „amprente digitale" al depozitelor subendoteliale.

La microscopia în fluorescenţă (fig. 15.3, 15.4, 15.5) leziunile caracteristice sînt: depozitele nodulare de imunoglobuline şi complement şi depozitele de C_1q. Prezenţa C_1q ajută la diagnosticul diferenţial al NL cu glomerulonefrita membranoasă idiopatică, glomerulonefrita mezangiocapilară şi nefropatia din purpura Henoch-Schönlein.

În concluzie, diagnosticul etiologic al NL se bazează mai mult pe date imunochimice decît pe biopsia renală. În absenţa datelor imunochimice

Fig. 15.3. Nefropatie lupică. Depozite nodulare de C_3' în glomeruli (microscopie în imunofluorescenţă).

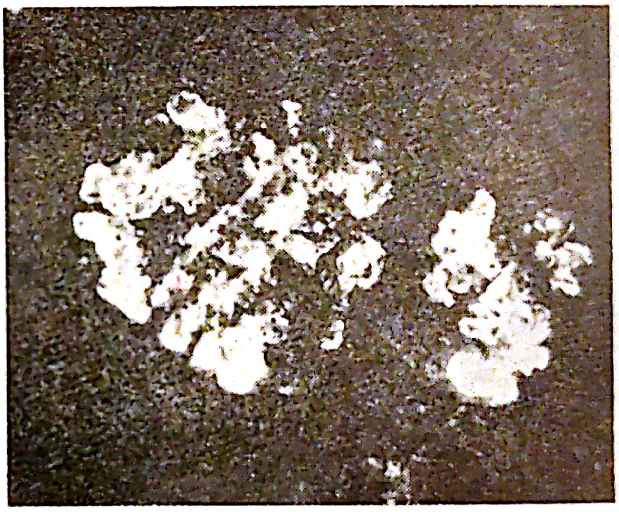


Fig. 15.4. Nefropatie lupică. Depozite nodulare de IgG în glomeruli (microscopie în imunofluorescenţă).

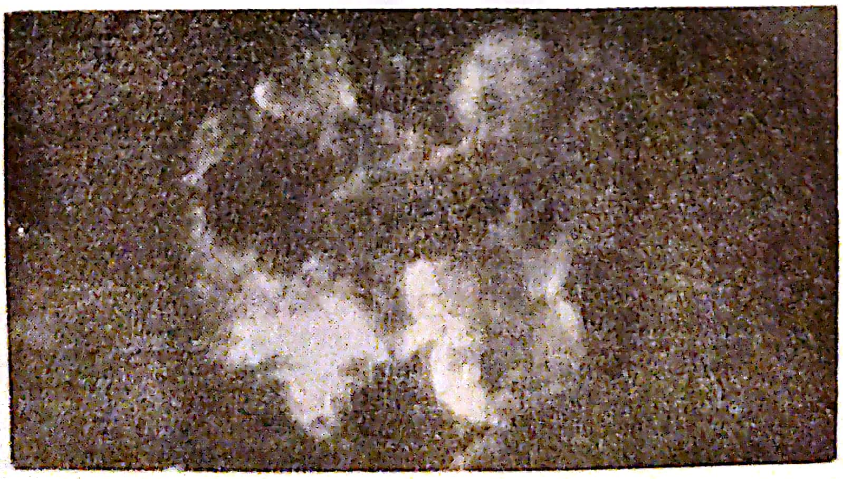


Fig. 15.5. Nefropatie lupică. Depozite granulare de IgG în mezangiu şi pereţii anselor glomerulare (microscopie în imunofluorescenţă).

caracteristice, diagnosticul de NL este echivoc. La aceste cazuri trebuie indicată biopsia renală.

Nefropatia din poliarterite. În poliarterite există două tipuri de leziuni renale care pot apărea separat sau asociate: glomerulonefrita proliferativă focală sau difuză (fig. 15.6), cu sau fără necroză segmentară și poliarterita renală. Frecvența glomerulonefritei este cuprinsă între 30% în PN și 57—60% în poliarterita cu afectare pulmonară. Vascularita renală are o frecvență de 60—65% în cadrul nefropatiei din poliarterite. Ea se localizează la nivelul arterelor interlobare (fig. 15.7) și arcuate în PN și în forma cu afectare pulmonară și interesează vasele renale mai mici, inclusiv capilarele glomerulare (fig. 15.8), în forma microscopică a poliarteritei.

În pereții vaselor se pun în evidență prin imunofluorescență depozite de IgG (fig. 15.9). În granulomatoza Wegener și în poliarterita cu afectare

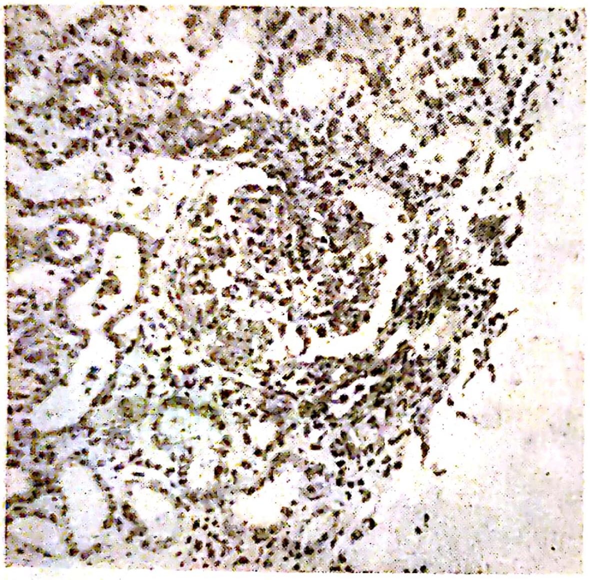


Fig. 15.6. Poliarterită nodoasă. Leziuni glomerulare proliferative și semilune epiteliale (M.O.).

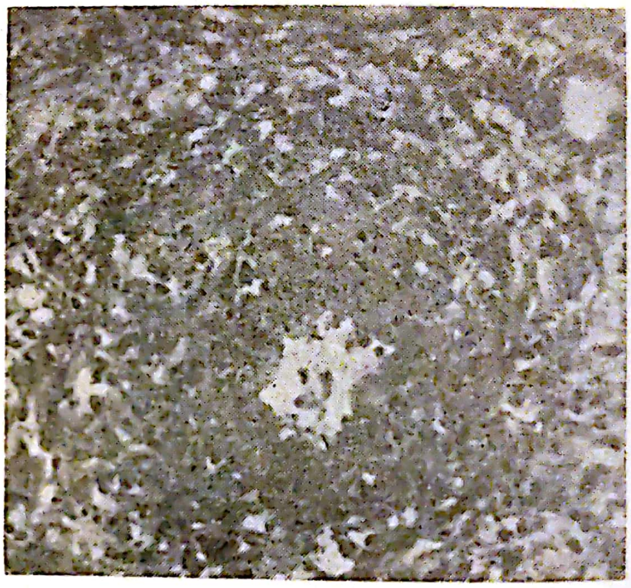


Fig. 15.7. Poliarterită nodoasă. Leziuni ale arterei interlobulare, distrugerea pereților vasculari, depozite de fibrinoid, infiltrat inflamator.

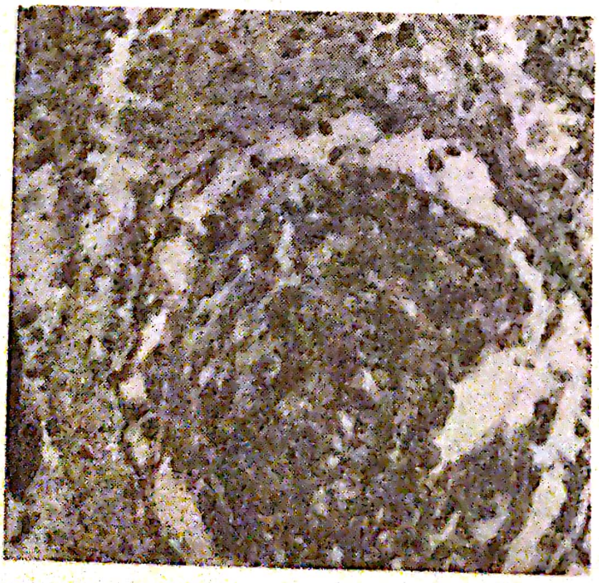


Fig. 15.8. Poliarterită nodoasă. Distrugerea structurii glomerulare datorită proliferării și necrozei fibrinoide.

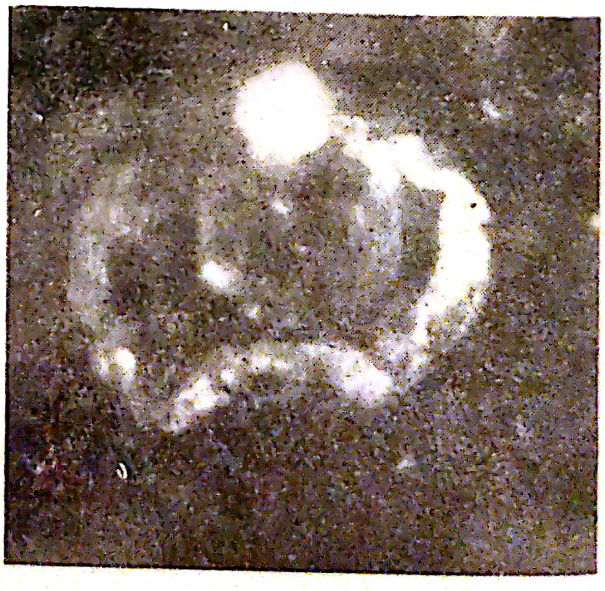


Fig. 15.9. Poliarterită. Depozite de IgG în pereții unui vas intrarenal (microscopie în imunofluorescență).

pulmonară cele două tipuri de leziuni se asociază cu granuloame intrarenale. De asemenea, în poliarterita cu afectare pulmonară pot apărea leziuni de nefrită interstițială acută cu infiltrat eozinofilic în interstițiul renal.

În concluzie, în poliarterite, frecvența mare a vascularitei renale este un argument pentru valoarea biopsiei renale în diagnosticul nefropatiei din această colagenoză, dar efectuarea ei este formal contraindicată (pericolul rupturii anevrismelor arteriale sau fistulelor arterio-venoase intrarenale, hipertensiune arterială malignă).

Nefropatia din sclerodermie. Modificările anatomopatologice din rinichiul sclerodermic sînt asemănătoare cu cele descrise în hipertensiunea arteriale malignă: arterioscleroza obstructivă neinflamatorie a arterelor interlobulare și intralobulare (cu diametrul cuprins între 150 și 500 μ) și necroză fibrinoidă a arteriolelor corticale aferente. Spre deosebire de nefroangioscleroză, în S există fibroză adventiceală a arterelor interlobulare, micile infarcte renale sînt mai frecvente, iar leziunile sînt localizate la nivelul arterelor interlobulare și nu la nivelul vaselor renale mai mici. Leziunile glomerulare din S sînt nespecifice (leziunile proliferative mezangiale, lobulare, îngroșarea neregulată a membranei bazale, necroză fibrinoidă, mici semilune, „anse de sîrmă"). În imunofluorescență, se găsesc constant depozite de fibrinogen la nivelul glomerulilor și vaselor intrarenale.

Deoarece în sclerodermie nefropatia nu este izolată și foarte rar precedă celelalte manifestări ale bolii, biopsia renală nu este de mare utilitate pentru diagnosticul etiologic. Ea ar putea fi necesară pentru diagnosticul precoce al acestei nefropatii.

Nefropatia din dermatomiozită. În DM modificările anatomice renale preced manifestările clinice ale nefropatiei. Aspectul este de glomerulonefrită proliferativă focală, uneori mezangială, la care se asociază fibroza mediei arterelor interlobulare, infiltrate limfo-plasmocitare și colagenoză perivasculară. Aceste modificări apar destul de precoce în raport cu debutul clinic al DM și sînt necaracteristice. De aceea, valoarea etiologică a biopsiei renale în DM este practic nulă.

În concluzie, valoarea biopsiei renale pentru diagnosticul etiologic al nefropatiei din bolile de colagen este destul de scăzută din următoarele motive:

1. Nu se poate face la toți bolnavii (vîrstă, hipertensiune arterială, insuficiență renală avansată).

2. Aspectele anatomopatologice considerate caracteristice unei anumite boli de colagen se constată destul de rar.

Diagnosticul nefropatiilor latente din bolile de colagen. Incidența nefropatiilor latente este mare în LES, poliarterite (mai ales granulomatoza Wegener) și sclerodermie. Circa 30% din nefropatiile din colagenoze nu au manifestări clinice. Diagnosticul lor este important din cel puțin două puncte de vedere:

— o parte din aceste nefropatii constau în leziuni cu prognostic sever, care trebuie identificate din timp și tratate; astfel, cel puțin 1/3 din NL latente sînt glomerulonefrite de focar, leziuni cu prognostic variabil, iar într-o proporție ceva mai mică sînt glomerulonefrite difuze, cu un prognostic sever;

— diagnosticul acestor nefropatii are uneori valoare etiologică prin aceea că existența unei nefropatii asociate la un tablou clinic ce sugerează o colagenoză întărește convingerea unui asemenea diagnostic.

Pentru diagnosticul nefropatiei fără manifestări clinice din colagenoze se pot folosi trei mijloace:

1. Depistarea unei proteinurii patologice sau a unor fracțiuni proteice urinare în cantitate crescută (albumină, lizozim, beta$_2$-microglobulină, alfa$_2$-microglobulină). Proteinuria în aceste boli este, de obicei, glomerulară, cu selectivitate variabilă sau mixtă, dar cu predominanță glomerulară. În cazuri mai rare, cînd predomină leziunile interstițiale, proteinuria este tubulară sau mixtă, cu predominanță tubulară. Dar, asemenea proteinurii se întîlnesc, de obicei, în nefropatiile manifeste clinic la care proba cu acid sulfosalicilic este suficientă pentru a le descoperi. De multe ori, în nefropatiile latente, proteinuria este sub limita de sensibilitate a probei cu acid sulfosalicilic. Deoarece practic nu există proteinurie patologică fără afectarea ratei de excreție a serumalbuminei, s-a sugerat că determinarea albuminei în urină ar putea fi utilă pentru diagnosticul precoce al unei nefropatii. Această creștere a ratei de excreție a albuminei poate apărea în repaus sau după efort. Evidențierea la un bolnav cu o anumită colagenoză a unei cantități crescute de albumină în urină constituie o metodă utilă, precisă și reproductibilă, pentru diagnosticul afectării latente renale. În plus, acest fapt impune rezervă în administrarea, la acești bolnavi, a unor droguri cu potențial nefrotoxic.

2. Biopsia renală ar putea fi indicată la bolnavii la care alura creșterii excreției albuminei urinare capătă un aspect rapid progresiv față de nivelurile anterioare. La un bolnav cu LES la care semnele generale necesită doze mici de prednison pentru temperare, mărirea rapidă a excreției albuminei ar putea fi semnul unei glomerulonefrite lupice proliferative difuze. De aceea, mărirea rapidă a excreției albuminei ar putea indica creșterea dozelor de prednison, această indicație devenind fermă după descoperirea acestei leziuni la biopsia renală. O altă indicație poate fi creșterea creatininei serice sau apariția unui sediment urinar de nefrită. Există cazuri, mai ales de bolnavi sub 30 de ani, în care deși histologic este prezentă o glomerulonefrită difuză, examenul urinei este normal. Această situație nu îndreptățește însă indicația de biopsie renală la orice bolnav cu LES indiferent de datele examenului de urină. Este cert că nici manifestările clinice, nici datele serologice nu pot înlocui informațiile furnizate de puncția biopsie renală. Totuși este cunoscut că o serie de manifestări, cum sînt pleurezia, anemia, ulcerele bucale, alopecia, scăderea complementului seric (în special creșterea raportului C_3d/C_3), tipurile înalte de anticorpi anti-ADN, precum și vîrsta tînără a bolnavului, coexistă mai frecvent cu o glomerulonefrită proliferativă difuză și sînt relativ rare numai în prezența unei arterite simptomatice sau a unui fenomen Raynaud. Dintre examenele serologice, mai promițătoare în viitor pentru diagnosticul de nefrită lupică apare evidențierea de anticorpi antiidiotipici împotriva anticorpilor anti-ADN.

3. Biopsia cutanată în LES. La 60% din bolnavii lupici există depozite de imunoglobuline și complement decelabile în fluorescență la joncțiunea dermo-epidermică, care se corelează cu depozitele de imunoglobuline și complement din rinichi, deci cu prezența NL. Biopsia cutanată

poate fi indicată la bolnavii cu rata de excreție a albuminei urinare crescută, la care există sau nu contraindicații pentru biopsia renală.

Etiologie. Patogenie. Etiologia nefropatiei în colagenoze este necunoscută. În producerea acestor boli au fost implicate mai multe categorii de agenți etiologici genetici, virali sau bacterieni, droguri, factori endocrini. Modele experimentale spontane s-au descris pentru NL [șoareci NZB (NZB/NZW) F_1] și pentru unele poliarterite necrotice (varietăți de șoareci din Noua Zeelandă, șobolani și pisici). În patogenia acestor nefropatii sînt incriminate mecanisme imunologice, (tip III, II și IV Gell și Combs) și neimunologice (coagulare intravasculară, hipertensiunea arterială, scleroză vasculară).

În NL principalul mecanism patogenic prin care se produc leziuni glomerulare și tubulo-interstițiale este de tip III, prin complexe imune circulante sau formate în rinichi. Ultima eventualitate este mai probabilă pentru glomerulonefrita lupică membranoasă, în care nu se găsesc de multe ori complexe imune circulante și care surprinzător, nu se transmite la grefa renală transplantată la un bolnav lupic. Antigenul aflat în componenta acestor complexe imune este DNA nativ sau monocatenar, endogen sau exogen (viral). În cazul complexelor formate *in situ* se sugerează că DNA se fixează pe colagenul membranei bazale, pentru care are o afinitate particulară, și apoi reacționează cu anticorpii anti-DNA circulanți formînd complexe imune locale, care activate prin mecanisme lezionale secundare, cum sînt sistemul complementului, sistemul coagulării, granulocitele neutrofile, macrocitele, produc inflamația glomerulară. Nu este încă precizat motivul pentru care asemenea complexe imune, cînd se găsesc numai în mezangium provoacă doar mici inflamații glomerulare fără expresie clinică, pe cînd dacă se fixează în peretele capilar produc o inflamație glomerulară cu manifestări clinice de glomerulonefrită. Activarea complementului pe calea obișnuită și/sau pe cea alternă constituie, de asemenea, o verigă importantă în producerea leziunilor în NL. Mecanismul citotoxic (tip II), deși valabil pentru unele sisteme celulare (elemente figurate sanguine), nu este unanim acceptat pentru rinichi. Un singur grup de cercetători a găsit, cu o metodă radioimunologică, anticorpi antimembrană bazală glomerulară. Depozitele liniare de IgG descrise în fluorescență în NL nu s-au corelat cu prezența de anticorpi antimembrană bazală glomerulară la studiile de eluție.

Losito și colab. (1982) au pus în evidență o activitate chemotactică importantă a crioglobulinelor asupra granulocitelor pe care o consideră atît ca un factor patogenetic în apariția NL, cît și ca un parametru sensibil al activității bolii lupice.

În celelalte colagenoze patogenia nefropatiei este mai puțin clară. În P, nefropatia se produce printr-un mecanism de tip III (asemănarea leziunilor histologice cu modificările din sindromul Arthus experimental, prezența demonstrabilă la imunofluorescență a imunoglobulinelor G, M, aC_3 și AgHB, debutul nefropatiei și arteritei experimentale în momentul formării complexelor circulante) și poate de tip II (prezența în serurile unor bolnavi a unei IgG cu proprietăți citotoxice, activă împotriva leucocitelor și celulelor renale umane din culturi). Antigenul din compoziția complexelor imune nu este cunoscut.

Nefropatia din sclerodermie este, de fapt, o microangiopatie intrarenală, care produce scăderea fluxului sanguin renal. În patogenia acestei microangiopatii au fost implicate mecanisme imunologice asemănătoare cu cele din NL (prezența de factor antinuclear, factor reumatoid, hipergamaglobulinemie, leziuni de tip „ansă de sîrmă“, asocierea cu LES, DM, PR, Sindrom Sjögren), procese de coagulare intravasculară (depozite de fibrină la nivelul glomerulilor și arterelor intrarenale) sau un control defectuos al sintezei de colagen de către fibroblaști. Deși nu s-a dovedit existența unei coagulopatii de consum decît la bolnavii cu nefropatie sclerodermică cu hipertensiune arterială severă, ipoteza coagulării intravasculare rămîne explicația patogenică la care aderă cei mai mulți cercetători.

Oricare ar fi mecanismul de producere al nefropatiilor din colagenoze, în progresia acestora un rol important îl joacă hipertensiunea arterială și scleroza glomerulară și arterială progresivă.

Prognostic. Nefropatia în bolile de colagen are în general un prognostic sever. Supraviețuirea bolnavilor cu nefropatie după 5 ani de la stabilirea diagnosticului este de aproximativ 50% pentru NL și NS, 10—20% în nefropatia din P și 20% în amiloidoza renală din PR. Tratamentul a ameliorat însă aceste cifre. Pentru LES supraviețuirile ajung la 70—90% din bolnavi după 5 ani de tratament și la 48% pentru bolnavii cu PN și poliarterita vaselor mici. Ameliorarea prognosticului este și mai spectaculoasă în granulomatoza Wegener: 20% supraviețuiri peste 1 an la bolnavii netratați, 40% supraviețuiri la bolnavii tratați cu Prednison și 80% supraviețuiri la bolnavii tratați cu Prednison și ciclofosfamidă. În sclerodermie, deși s-a constatat o ameliorare a prognosticului (supraviețuirii peste 5 ani pînă la 70% din bolnavi) aceasta nu s-a realizat printr-un tratament specific nefropatiei.

În cadrul acestor boli s-au descris subgrupe de bolnavi cu prognostic diferit.

Sindroamele clinice care conferă NL un prognostic sever sînt: sindromul nefrotic, hipertensiunea arterială cu aspect accelerat și sindromul de insuficiență renală. Sindromul nefritic glomerular are un prognostic variabil. Sindromul de nefrită interstițială și proteinuria izolată sînt elemente de prognostic bun. Suprapunerea peste aceste sindroame a insuficienței renale acute și a semnelor de vascularită generalizată agravează prognosticul oricăreia dintre ele. Nefropatia lupică de debut și cea asociată cu poliserozită și anemie hemolitică au un prognostic sever. NL apărută după debutul LES, asociată la poliarterită și polimiozită are un prognostic mai bun.

Indicatorii imunochimici de prognostic sever în NL sînt: gradul scăderii complementului seric, prezența factorilor anti-ADN liberi în ser, procentele de celule LE mai mari de 3%, proteinuria mare de tip neselectiv, creșterea cantității de lanțuri ușoare libere în urină (peste 20 μg/ml), cantitatea complexelor imune circulante, semnele de coagulare intravasculară, prezența crioglobulinelor și a factorului reumatoid.

Biopsia renală constituie un indicator de prognostic destul de exact în NL. Nefrita lupică mezangială și nefrita interstițială au prognostic bun. Glomerulonefrita proliferativă difuză și proliferativă extracapilară sînt indicatori de prognostic grav. Glomerulita membranoasă și glomerulonefrita proliferată focală și semnele de vascularită renală au un prognostic variabil. La microscopia în fluorescență, prezența depozitelor abundente de IgG, M, C_3 și F indică o evoluție severă, chiar dacă aspectul clinic și la microscopul optic nu indică această evoluție. De asemenea, depozitele subendoteliale observate la microscopul electronic constituie, un semn de prognostic sever. Biopsia renală ca indicator de prognostic nu trebuie efectuată la debutul NL. Existența unor transformări histologice pluridirecționale impune această atitudine. Într-un fel se face aprecierea prognosticului pentru o glomerulonefrită cu leziuni minime la debut și în altfel cînd această modificare apare la 1—2 ani după debutul nefropatiei. De asemenea, este mai greu să se facă diferențieri prognostice între leziunile proliferative focale și difuze, atîta timp cît diferențierea histologică dintre aceste două forme se face în primul rînd după procentul de glomeruli afectați. De aceea, credem că indicarea biopsiei renale sau repetarea ei în scop prognostic sînt decizii impuse nu atît de modificarea cursului bolii lupice netratate, cît de ineficiența tratamentului specific sugerat de aspectul clinic la un moment dat.

În nefropatia din poliarterite, indicatorii clinici de prognostic sever sînt: hipertensiunea arterială gravă, sindromul nefrotic și sindromul de insuficiență renală rapid progresivă. Nefropatia are un prognostic mai bun în poliarterita cu manifestare pulmonară (25% din bolnavi supraviețuiesc peste 5 ani netratați).

În sclerodermie, afectarea renală este de prognostic nefavorabil. Insuficiența renală constituie cauza morții la 20—40% din bolnavii cu S, iar asociată cu hipertensiunea malignă, la 43—50% din bolnavi. Indicatori de prognostic sever sînt și vîrsta peste 40 de ani, prezența leziunilor cutanate pe trunchi și a afectării pulmonare, azotemia. Se apreciază că timpul scurs între debutul azotemiei și exitus este de aproximativ 1 an.

În PR, sindromul nefrotic și azotemia sînt indicatori de prognostic grav.

Tratament. În NL tratamentul este în general destul de bine codificat. Majoritatea autorilor tratează bolnavii cu NL ținînd seama de severitatea tabloului clinic, aspectul leziunilor la microscopul optic și manifestările sistemice asociate. Mai puțini sînt cei care indică corticoterapia bazîndu-se exclusiv pe distribuția subendotelială a depozitelor de imunoglobuline și complement în imunofluorescență și microscopie electronică. Există, de asemenea, unele dezacorduri în ceea ce privește schemele terapeutice în glomerulonefritele lupice focale și cu leziuni minime, sau în ceea ce privește durata tratamentului în cazurile cu evoluție clinică mai bună.

În glomerulonefritele proliferative difuze, în glomerulonefritele membranoase cu sindrom nefrotic, în cele proliferative focale cu evoluție clinică mai severă și în nefritele interstițiale acute se indică Prednison în doze mari (40—60—100 mg/zi, care a îmbunătățit evident durata de supraviețuire a bolnavilor. Aceste doze se continuă 2—3 luni, apoi doza se scade treptat, pînă cînd la circa 6 luni de tratament se ajunge la 20 mg/zi. În cazurile cu limitare importantă a funcției renale, asemenea doze mari de steroid pot fi primejdioase din cauza rezistenței scăzute, la infecție și a hipercatabolismului, fapt care impune o scurtare a duratei tratamentului.

În glomerulonefritele membranoase fără sindrom nefrotic, nefrita proliferativă mezangială și focală și nefrita interstițială fără insuficiență renală, se prescriu doze mici sau moderate de Prednison (egale sau sub 0,5 mg/kilocorp/zi); aceste doze sînt necesare pentru a înlătura semnele extrarenale ale bolii lupice. Apariția semnelor de agravare a nefropatiei impune și la această categorie de bolnavi atitudinea din glomerulonefritele proliferative difuze. Durata tratamentului de atac variază: ea este de minimum 6—8 săptămîni cu dozele inițiale și în medie de 6 luni cu doze reduse treptat pînă la jumătate din doza inițială. Durata tratamentului de întreținere variază de la 6 luni la 1—2 sau mai mulți ani, cu doza minimă utilă. Remisiuni complete se pot obține în 10—15% din cazuri, iar procentul de ameliorări atinge 50—70% din cazuri. În formele cu evoluție bună (glomerulonefrita proliferativă mezangială) și cu remisiuni complete după corticoterapie se poate încerca o singură dată renunțarea la Prednison, organizîndu-se însă o supraveghere clinică riguroasă. Recăderile impun tratamente de întreținere prelungite în toate formele anatomoclinice. Dacă recăderile sînt frecvente sau apar semne de hipercorticism, se recomandă scăderea dozelor de Prednison și asocierea drogurilor imunosupresoare (azathioprină și/sau ciclofosfamidă în doză de 1—2,5 mg/kilocorp/zi).

În insuficiențele renale acute, sînt indicate corticoterapia intravenoasă, în cîteva doze masive (dexametazon 500 mg/zi sau metilprednisolon 1 g/zi) și plasmafereza (la bolnavii cu semne de vasculită sistemică și nivele serice crescute de complexe imune). O alternativă pentru cazurile grave care nu răspund la corticoterapie este și azotiperita i.v., 0,4 mg/kilocorp, timp de 2—4 zile. Acest tratament trebuie aplicat și în stadiile avansate de insuficiență renală, dacă bolnavul nu este oligoanuric. În prezența oligoanuriei singurele resurse terapeutice pentru NL sînt plasmafereza, dializa și transplantul renal. Tratamentul anticoagulant poate fi asociat cînd există semne de coagulare intravasculară și semne histologice de glomerulonefrită proliferativă extracapilară. Dintre imunodepresoare, alchilantele citotrope (ciclofosfamida, clorambucilul) par să influențeze favorabil exacerbările acute ale NL, dar nu au nici un efect favorabil asupra evoluției ei în timp, tratamentul de durată fiind chiar discutabil datorită posibilelor complicații tardive (carcinom vezical). Au fost comunicate rezultate favorabile cu doze masive unice de ciclofosfamidă de 1 000 mg, repetabile cel mai devreme după o lună, asociate cu o medicație protectoare a vezicii urinare (Steinberg).

Azathioprina nu a demonstrat o influență favorabilă, certă asupra evoluției NL. Folosirea ei pentru un tratament mai îndelungat în asociere cu steroizii, în scopul de a reduce doza acestora, este acceptabilă.

În cazurile refractare la corticoterapie sau corticodependente a fost încercată Ciclosporina A, cu care au fost obținute, în circa 30% din asemenea cazuri, o ameliorare (sub un control strict al sîngelui cu metode radioimune).

Agenţii imunomodulatori de tip levamisol nu influenţează NL ci numai manifestările sistemice asociate.

În prezent se află în stadiu de investigaţie clinică procedee de stimulare cu hormon timic, tratamente cu hormoni masculini (Danazol, acetat de cyproteron, 17-Nortestosteron), precum şi administrarea de anticorpi monoclonali antiidiotipici.

Tratamentul hipertensiunii arteriale este deosebit de important, urmărindu-se prin toate mijloacele menţinerea TA la valori normale.

Dintre medicaţiile antihipertensive vor fi evitate hidralazina precum şi captoprilul (inhibitorul enzimei de conversie), care poate provoca incidente imunologice.

Este necesară, de asemenea, prevenirea şi respectiv tratamentul cu antibiotice al infecţiilor, care sînt de circa 7 ori mai frecvente la bolnavii cu LES (chiar netrataţi cu imunodepresoare) şi pot provoca episoade acute de boală lupică.

În nefropatiile din P, Prednisonul, cu sau fără ciclofosfamidă, a dublat durata de supravieţuire a bolnavilor. Se apreciază că tratamentul agresiv şi precoce previne agravarea nefropatiei. În PN şi în forma microscopică a poliarteritei se prescrie Prednison 40—60 mg/zi. Dacă nefropatia nu este influenţată, se recomandă adăugarea ciclofosfamidei sau azothioprinei. În granulomatoza Wegener se indică asociaţia prednison+ciclofosfamidă. În poliarterita cu manifestări pulmonare s-au obţinut ameliorări renale cu Prednison. Nu s-au făcut studii cu alte imunosupresoare.

În S, nefropatia nu beneficiază de tratamentul imunosupresor. Corticoterapia nu influenţează boala renală şi ar putea amorsa sindroamele de insuficienţă renală acută şi hipertensiune arterială malignă. De asemenea, tratamentul hipertensiunii arteriale nu împiedică agravarea nefropatiei. De aceea, hemodializa cronică trebuie începută cînd creatinina serică atinge valori de 6—8 mg%. Recurenţa nefropatiei la rinichiul transplantat este frecventă.

BIBLIOGRAFIE

1. GEORGESCU L., MĂNESCU N., ROMOŞAN I. — Nefropatiile glomerulare, Ed. Facla, Timişoara, 1983, p. 213—241.
2. GEORGESCU L. — Diagnosticul bolilor renale prin puncţie biopsie, Ed. Medicală, 1978, pp. 131—136, 221—228.
3. GLASSOCK Jr., BENNETT M. C. — Glomerulopathies in multisystem disease, In: The Kidney, Ed. by Brenner MB, Rector CF, vol. 2, W. B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1976, p. 1017—1037.
4. RITZ E., ANDRASSY K., WALDHERR R. — Neue Ergebuisse auf dem Gebiet der Lupusnephritis, Ther. Woche, 1986, 36, 445—468.
5. WRONG Q. M. — Renal involvement in connective tissue disease. In: Cecil Textbook of Medicine, Ed. by Beeson B. P., Mc Dermott W., Wyngarden B. J., W. B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1979, p. 1400—1401.
6. ZOSIN C. — Nefrologie clinică, Ed. Medicală, Bucureşti, 1979, p. 257—265.

16

RINICHIUL ÎN CADRUL SUFERINȚEI ALTOR ORGANE SAU SISTEME

RINICHIUL ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Modificările renale au o contribuție majoră în apariția unor semne clinice și de laborator (edeme, proteinurie etc.), care se întîlnesc la bolnavii cu insuficiență cardiacă. Ansamblul alterărilor morfo-funcționale renale din decompensările cardiace cronice este cunoscut și sub denumirile de „rinichi cardiac", „rinichi de stază" etc. (11, 28, 40).

Patogenie. Insuficiența miocardului duce la scăderea volumului sanguin eficace și la creșterea presiunii venoase sistemice, ceea ce antrenează — prin mecanisme diverse — retenția hidro-salină, proteinuria etc., care caracterizează majoritatea formelor de insuficiență cardiacă (28, 30, 40, 46).

Bilanțul pozitiv al sodiului și apei este urmarea unor modificări renale complexe — atît hemodinamice (interesînd fluxul plasmatic renal, filtrarea glomerulară, fracția de filtrare etc.), cît și hormonale (legate de sistemul renină-angiotensină-aldosteron, de hormonul antidiuretic etc.) (11, 76, 80).

În insuficiența cardiacă, fluxul plasmatic renal se reduce marcat (irigația renală diminuă atît în valoare absolută, cît și în raport cu debitul cardiac); acest fenomen se datorește activării sistemului nervos simpatic și a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, cu vasoconstricția arteriolelor glomerulare — inițial eferente, ulterior și aferente (11, 26, 56). Filtrarea glomerulară scade, de asemenea, însă într-o proporție mai redusă decît fluxul plasmatic renal (18, 40, 80, 96). Consecința diminuării disproporționate a fluxului plasmatic față de filtrarea glomerulară este creșterea — în mod caracteristic — a fracției de filtrare (0,4—0,5 față de 0,2 cît este normal) (29, 46, 50, 91). Rezultatul este hemoconcentrația din capilarele postglomerulare peritubulare, cu creșterea presiunii oncotice; presiunea hidrostatică în aceleași capilare este scăzută datorită contracției arteriolelor eferente și aferente (11, 29, 46, 95). Rezultatul global al creșterii presiunii oncotice și al scăderii celei hidrostatice este intensificarea reabsorbției proximale de sodiu și apă (51, 80, 86, 87, 95).

Unii autori au descris, în insuficiența cardiacă, o redistribuție a circulației intrarenale, în sensul reducerii preferențiale a fluxului sanguin în glomerulii corticali externi, cu o relativă menținere a perfuziei în glomerulii juxtamedulari (11, 28). Redistribuția circulației intrarenale ar putea favoriza reabsorbția tubulară excesivă de sodiu (prin capacitatea intrinsecă mai mare a glomerulilor juxtamedulari — care au ansa Henle mai lungă — de a reabsorbi sodiul; prin scăderea filtrării glomerulare pe nefron, mai ales în glomerulii corticali; prin reducerea selectivă a presiunii hidrostatice și creșterea presiunii coloid-osmotice în capilarele peritubulare, în special în nefronii superficiali corticali) (11, 17, 21, 60, 65, 91).

O serie de mecanisme hormonale — mai mult sau mai puțin dovedite — contribuie, de asemenea, la intensificarea reabsorbției de sodiu și apă.

Sistemul renină-angiotensină este activat; angiotensina în exces duce atît la vasoconstricția intrarenală, cît și la hipersecreția de aldosteron (hiperaldosteronismul ar fi accentuat și de catabolizarea deficitară a hormonului* de către „ficatul de stază"), favorizîndu-se reabsorbția tubulară distală a sodiului (11, 17, 65). În ultimii ani s-a dovedit — cu ajutorul inhibitorilor sistemului renină-angiotensină — că angiotensina II are un rol important în redistribuirea circulației intrarenale, în creșterea fracției de filtrare etc. (46, 65). Insuficiența cardiacă avansată se însoțește și de o secreție inadecvată de hormon antidiuretic (datorită scăderii volumului arterial efectiv, a stimulării eliberării de ADH prin angiotensină etc.) (11, 28, 91). Nu există dovezi că hipersecreția de ADH ar avea rol major în producerea edemelor, însă ea explică hiponatriemia care survine frecvent în fazele avansate ale insuficienței cardiace (51, 91). Deficitul unui hormon natriuretic renal — factorul III — a fost de asemenea incriminat în scăderea eliminării renale de sodiu și apă (11, 28, 40, 52). Rolul prostaglandinelor și kininelor în patogeneza retenției hidro-saline din rinichiul cardiac nu este încă clarificat.

Nicturia este explicată de îmbunătățirea circulației intrarenale în timpul nopții, cînd nevoile de oxigen ale altor organe sînt mai scăzute și vasoconstricția renală diminuă (11, 91, 95). Oliguria este un semn de reducere marcată a debitului cardiac (insuficiență renală funcțională) (15, 32).

Mecanismele care determină proteinuria — practic constantă în insuficiența cardiacă avansată — sînt multiple. Reducerea fluxului plasmatic renal crește permeabilitatea filtrului glomerular pentru proteine (proteinurie „hemodinamică"). Hipertensiunea venoasă favorizează, la rîndul ei, trecerea proteinelor în spațiul urinar. În formele prelungite de insuficiență cardiacă congestivă apar și modificări ale membranei bazale, care pot contribui la accentuarea proteinuriei (11, 28, 91, 96).

Morfopatologie. Rinichiul este mărit de volum, de consistență fermă, de culoare roșie-violacee. Pe secțiune, venele interlobulare — foarte dilatate — apar ca striuri evidente, iar glomerulii ca puncte reliefate, roșii. Microscopic, se observă stază vasculară: glomerulii sînt dilatați, conțin adesea hematii, avînd uneori membranele bazale îngroșate și proteine în spațiul subcapsular (69, 83, 96). În tubii proximali există leziuni degenerative (vacuole și vezicule apicale). Fibroza interstițială este uneori prezentă, fiind determinată de stáza prelungită, dar mai ales de arterioscleroza concomitentă (59, 69, 91).

---

* Unii autori nu au constatat totuși nivele anormale de aldosteron la bolnavii cu insuficiență cardiacă, ceea ce ar pune sub semnul îndoielii rolul hiperaldosteronismului în patogeneza retenției hidro-saline din insuficiența cardiacă (1, 11, 26).

Tablou clinic. Manifestările rinichiului cardiac — retenție hidro-salină, oligurie, nicturie, proteinurie — se încadrează între semnele polimorfe ale insuficienței cardiace congestive și sînt proporționale cu gradul de decompensare cardiacă (28, 40, 86, 91).

Retenția hidro-salină duce la edeme de tip cardiac, care — în formele grave — se pot generaliza pînă la anasarcă (volumul lichidului extracelular poate crește pînă la dublul normalului).

Debitul urinar este redus (400—800 ml/min), urinile sînt de culoare închisă. Nicturia și opsiuria apar frecvent.

Examene paraclinice. Proteinuria se întîlnește la 60—80% din bolnavii cu insuficiență cardiacă și este în general moderată (0,5—2 g/24 de ore) (11, 28). Excepție fac insuficiențele cardiace apărute în cadrul pericarditelor constrictive, insuficienței tricuspidiene etc., în care proteinuria este frecvent masivă, peste 2—3 g/24 de ore, realizînd chiar un sindrom nefrotic (28, 40, 96). Intensitatea proteinuriei este, în general, corelată cu gradul și vechimea insuficienței cardiace (21, 44, 91). Studiile electroforetice urinare arată, de regulă, fracțiuni proteice cu Gm între 60 000 și aproximativ 150 000—200 000 (aspect de proteinurie glomerulară cu selectivitate medie). Cilindrii (hialini, granulari) sînt de obicei prezenți, microhematuria este mai rară (28, 40).

Concentrația, respectiv osmolaritatea urinii, ca și concentrația în uree, sînt crescute. Na urinar este de obicei scăzut uneori sub 20 mEq/l. Kaliuria poate fi egală sau poate chiar depăși natriuria (indiciu de hiperaldosteronism secundar) (11, 28, 91).

Explorările funcționale renale pun în evidență perturbările amintite: scăderea precoce a clearance-ului PAH, scăderea mai tardivă a clearance-ului creatininei, fracția de filtrare crescută (în insuficiența cardiacă fracția de filtrare atinge valori mari, cum nu se întîlnesc practic în nici o altă situație patologică) (11, 28, 69, 91). Clearance-ul osmolar și TM^c H_2O sînt aproape întotdeauna scăzute, ceea ce explică de ce aportul excesiv de apă liberă poate duce la hiposodemie pronunțată (28, 46, 51, 80).

Ureea și creatinina serică pot fi moderat crescute (pînă la 80—100 mg%, respectiv 2—3 mg%); uneori ureea poate fi proporțional mai crescută decît creatinina, fenomen explicat prin intensificarea reabsorbției tubulare a ureei, în condițiile scăderii filtrării glomerulare (21, 28, 91). Sodiul seric este frecvent scăzut (după tratament îndelungat cu diuretice, consum exagenat de lichide — avînd în vedere reducerea capacității de diluție a rinichiului). Hiponatremia refractară la tratament survine în insuficiențele cardiace grave. Potasiul seric este normal sau ușor redus (reflectînd adesea o depleție potasică) (72).

Diagnosticul diferențial dintre rinichiul cardiac și o nefropatie glomerulară, vasculară etc. asociată cu insuficiența cardiacă este uneori dificil. În glomerulopatii, antecedentele bolnavului și manifestările clinico-biologice pot fi tipice (proteinuria uneori masivă, fracția de filtrare scăzută, eliminarea de sodiu mai mare etc.). La un bolnav cu nefropatie și insuficiență cardiacă avansată este de obicei greu de apreciat care este ponderea ce revine uneia sau alteia dintre afecțiuni în geneza manifestărilor renale. Este de menționat că într-o nefropatie poliurică cronică instalarea insuficienței cardiace se însoțește de reducerea diurezei și de creșterea densității urinare (28, 40, 91).

Evoluția este dependentă de posibilitatea ameliorării stării funcționale a inimii. Hiponatriemia din insuficiențele cardiace congestive severe reprezintă un semn prognostic defavorabil.

Tratamentul rinichiului cardiac este de fapt cel al insuficienței cardiace (tratamentul etiologic al cardiopatiei cauzale, scăderea presarcinii, creșterea contractilității cardiace și debitului cardiac, scăderea postsarcinii). Reducerea retenției hidro-saline (regim igieno-dietetic, diuretice), reprezintă, în acest context, o măsură terapeutică importantă (21, 28, 29, 51).

Diureticele tiazidice (Nefrix, furosemidul (Furosemid, Furanthryl, Lasix), acidul etacrinic (Edecrin), acidul tienilic (Salacryn) ocupă un loc important în combaterea edemelor, alături de preparatele economisitoare de potasiu (antialdosteronice: spironolactona — Aldactone, canrenoatul de potasiu — Soludactone, Canrenoat — Phanurane triamterenul — Teriam, amiloridul — Modamine. (Pentru detalii în legătură cu preparatele, dozele și ritmul de administrare al diureticelor v. Insuficiența cardiacă).

În funcție de eliminarea urinară de Na se poate anticipa cu aproximație răspunsul la saluretice (de unde importanța determinării ionogramei urinare înainte de instituirea tratamentului); eficiența terapeutică este de regulă bună, cînd natriul urinar este peste 15 mEq/24 de ore, mediocră cînd Na urinar este 3-10 mEq/24 de ore și insuficientă cînd Na urinar este sub 3 mEq/24 de ore (28, 40). În ultimele două situații, cînd raportul Na/K urinar scade de obicei sub 1, este vorba de un hiperaldosteronism secundar pronunțat și asocierea cu antialdosteronice este indicată (28).

Manitolul (Mannit, Mannitol) poate fi utilizat în edemele refractare (în doze de 12,5 g de 2—3 ori pe zi); este prudent ca acesta să fie asociat cu tiazide, furosemid sau acid etacrinic (21, 28, 91). Manitolul poate produce o creștere temporară a volumului circulant ceea ce trebuie luat în considerare la pacienții cu încărcare circulatorie marcată.

În cazuri excepționale, în retențiile hidro-saline marcate, a fost încercată hemodializa cu ultrafiltrare sau hemofiltrare, cu eficiență temporară (91).

Hiponatriemia poate pune probleme complexe de tratament. Reducerea aportului de lichid reprezintă o măsură importantă, deși nu întotdeauna suficientă, deoarece senzația de sete apare frecvent înaintea normalizării osmolarității. Administrarea de soluție concentrată de NaCl este riscantă și are efect tranzitoriu. Ameliorarea insuficienței cardiace este singura în măsură că influențeze sensibil această perturbare electrolitică (28, 42, 91).

Implicarea sistemului renină-angiotensină în patogeneza insuficienței cardiace congestive a condus la utilizarea inhibitorilor sistemului ca tratament adjuvant în anumite forme de decompensare cardiacă (Captopril, în doze de 25—50 mg/24 de ore) (65, 40, 91).

SUFERINȚA RENALĂ ÎN SEPTICEMII

În septicemii există forme variate de afectare renală (interstițială, glomerulară etc.), cu importanță diagnostică și terapeutică deosebită, de a căror evoluție depinde adesea prognosticul bolnavilor.

Frecvența suferinței renale în cursul septicemiilor este variabilă, mergînd pînă la 25% sau chiar mai mult (44, 89). Incidența reală a afectării renale la un lot neselectat de septicemici este dificil de apreciat, deoarece majoritatea statisticilor includ mai ales formele de septicemie cu gravitate maximă (din serviciile de terapie intensivă, hemodializă etc.) (21, 24).

Etiologie. Numeroase microorganisme pot fi responsabile de suferința renală în cursul unei septicemii, mai ales bacterii, mult mai rar fungi sau chiar rickettsii (obișnuit este vorba de germeni gram-negativi: E. coli, Proteus, Klebsiella) (44). Manifestările renale apar adesea și în unele infecții cu anaerobi (de exemplu Cl. perfringens, în cadrul unor avorturi toxico-septice) (66, 89). Frecvența cu care sînt întîlniți diverșii germeni variază în funcție de zona geografică, de progresele antibioterapiei, de perioada analizată etc. Nu trebuie uitat că anumite infecții ale bolnavilor renali constituie adesea poarta de intrare pentru unele septicemii (pielonefrită, infecții pe rinichi transplantat, pe șunt sau fistulă arteriovenoasă, pe catetere etc.) (37, 90).

Patogenie. Mecanismele afectării renale din septicemii sînt multiple. Germenii circulanți pot popula parenchimul renal (embolii septice), determinînd o inflamație acută nesupurativă (predominant interstițială) sau chiar focare purulente (metastaze septice secundare) (69, 83, 96).

Endotoxinele — eliberate mai ales de bacilii gramnegativi — pot contribui la inflamație, determină modificări hemodinamice intrarenale și coagulare intravasculară diseminată (37, 44, 90).

În cadrul șocului toxico-septic, care însoțește frecvent formele grave de septicemie, apar modificări renale complexe (perturbări circulatorii: reducerea perfuziei renale, redistribuirea intrarenală a circulației prin activarea sistemului renină-angiotensină și a catecolaminelor, coagularea intravasculară diseminată etc.), care pot duce la insuficiență renală acută (v. cap. respectiv) (17, 32, 60).

Rolul unor procese imunopatologice, care ar întreține nefropatia, urmează să fie mai bine argumentat (44).

Morfopatologie. Leziunile renale din septicemii nu sînt de regulă caracteristice pentru tipul de germene responsabil; ele pot afecta toate structurile renale (fiind totuși mai ales interstițio-tubulare) și sînt focale sau difuze (21, 44, 69, 83).

În interstițiu se găsește infiltrat leucocitar (mai ales polinucleare), edem în unele cazuri uneori masiv (69, 96) și uneori pot fi identificați germenii responsabili. Adesea se întîlnesc microabcese, mai rar colecții purulente de dimensiuni mai mari (îndeosebi în stafilococii). Leziunile tubulare — de degenerescență sau necroză — pot fi focale sau extinse (69, 83, 96).

În glomeruli pot exista modificări focale sau difuze (exsudative și/sau proliferative endocapilare; proliferarea extracapilară este mai rară). Necroza fibrinoidă — de obicei segmentară — a capilarelor glomerulare, cu tromboze intracapilare, este posibilă. Imunofluorescența arată, la anumiți bolnavi, depuneri de imunoglobuline și fracțiuni ale complementului în glomeruli (37, 66, 89).

Nefropatiile vasculare — necroza corticală sau papilară, embolie-infarct renal etc., sînt cel puțin parțial, favorizate de coagularea intravasculară, însă incidența lor este relativ redusă (37, 89, 96).

Tablou clinic, examene paraclinice. Simptomatologia este dominată de fenomenele septice, uneori cu șoc infecțios. Poarta de intrare a infecției poate fi evidentă; în unele situații, însă, focarul septic inițial nu este depistat (90).

Insuficiența renală acută, de gravitate variabilă, este relativ frecventă (82). Ea poate fi funcțională (hipoperfuzia renală din șoc) sau organică (prin nefropatie tubulointerstițială acută, nefrită interstițială și — în mod excepțional — necroză corticală) (17, 21, 32, 60).

Alte manifestări renale posibile sînt proteinuria, de obicei moderată și leucocituria. Cilindrii — granulari, leucocitari etc. — pot fi prezenți în urină (44). Hematuria macroscopică poate releva un infarct renal sau debutul unei necroze corticale sau papilare (21). Bacteriuria — inconstantă cînd punctul de plecare nu este urinar — are semnificație mai ales atunci cînd se regăsește același germen ca și în hemoculturi.

Puncția-biopsie renală poate fi necesară pentru precizarea diagnosticului renal și prognosticului; cultura bacteriană din materialul prelevat prin puncție-biopsie renală rămîne o metodă de excepție (44).

Diagnostic diferențial. La unii bolnavi cu septicemie fără o poartă de intrare certă și cu suferință renală, este necesar să se precizeze dacă nefropatia reprezintă focarul septic primar sau o metastază infecțioasă secundară. Diagnosticul diferențial dintre diferitele forme de afectare renală la un bolnav cu septicemie poate ridica, de asemenea, probleme (de exemplu, deosebirea dintre o nefrită interstițială și o glomerulonefrită, dintre necroza corticală și cea papilară etc.) (37, 61, 66). (V. capitolele respective).

Prognostic, evoluție, complicații. Nefropatia reprezintă un factor agravant al septicemiei și poate decide soarta pacientului, chiar dacă septicemia se rezolvă (de exemplu, necroza corticală difuză). Complicații mai frecvente sînt insuficiența renală acută, care se poate croniciza, în funcție de substratul morfopatologic, la aproximativ 5—10% din pacienți (17, 21, 60), infarctele renale etc.

Tratamentul vizează, în primul rînd, combaterea eficientă a infecției (îndepărtarea focarului septic, antibioterapie), a eventualului șoc toxico-septic etc. Administrarea antibioticelor (preparate, doze, ritm) trebuie să țină seamă de gradul insuficienței renale (de clearance-ul creatininic sau creatininemie (17, 43, 60) (v. insuficiența renală acută). Unele antibiotice pot agrava leziunile renale (efect toxic direct, de exemplu, aminoglicozidele, sau prin mecanisme imunoalergice, de exemplu rifampicina).

Focarele septice intrarenale (abcese etc.) pot impune nefrectomia segmentară sau totală (37).

RINICHIUL ÎN BOLI HEPATO-BILIARE

Asocierea dintre bolile hepato-biliare și o suferință renală poate surveni în mai multe situații, schematizate în tabelul 16.1. (85). Un agent etiologic comun (toxic, infecțios etc.) poate interesa simultan cele două viscere (tabelul 16.1-A — afecțiunile prezentate, fac obiectul altor capitole). Pe de altă parte, unele boli hepato-biliare (ciroze, hepatite cronice și acute, ictere obstructive etc.) se pot însoți de modificări (funcționale și chiar morfologice) renale relativ caracteristice (tabelul 16.1. B).

Tabelul 16.1

Asocieri morbide hepato-renale [după (85, 83) modificat]

A. Afectare concomitentă hepatică și renală prin același agent etiologic
  1) Intoxicații: Tetraclorură de carbon, etilenglicol, esteri fosforici; *Amanita Phalloides;* medicamente: rifampicină etc.
  2) Infecții: leptospiroză, malarie, febra galbenă, unele septicemii
  3) Șoc de diverse etiologii
  4) Boală polichistică
  5) Amiloidoză, boală Wilson

B. Boli hepato-biliare cu alterări renale (funcționale și/sau morfologice) consecutive.
  1) *Boli hepato-celulare:*
    a) Ciroză hepatică:
      — modificări hemodinamice renale, tulburări în excreția sodiului și apei);
      — insuficiență renală funcțională („sindrom hepato-renal");
      — nefropatie tubulo-interstițială acută;
      — acidoză tubulară renală;
      — necroză papilară renală;
      — „glomeruloscleroză cirotică".
    b) Hepatite cronice
      — glomerulopatii;
      — acidoză tubulară renală.
    c) Hepatite acute:
      — insuficiență renală acută (funcțională; nefropatie tubulo-interstițială acută);
      — glomerulopatii.
    d) Hepatite fulminante:
      — insuficiență renală acută (funcțională; nefropatie tubulo-interstițială acută).
    e) Neoplasme hepatice (primare, metastatice):
      — insuficiență renală acută;
      — glomerulopatii.
  2) *Ictere obstructive septice sau aseptice:*
    a) Insuficiența renală acută (funcțională, nefropatie tubuloinsterstițială acută, necroză corticală).

Perturbările funcției renale pot de asemenea agrava — în diverse feluri — suferința hepatică (uremia încetinește regenerarea hepatică, accentuează encefalopatia portală) (43).

MODIFICĂRI RENALE ÎN CIROZA HEPATICĂ

ALTERĂRI FUNCȚIONALE RENALE

Ciroza hepatică se însoțește de variate modificări funcționale renale (ale fluxului plasmatic renal, filtrării glomerulare, eliminării de Na și apă), cu atît mai pronunțate cu cît decompensarea parenchimatoasă și vasculară a bolii este mai accentuată.

Filtrarea glomerulară și fluxul plasmatic renal sînt de regulă — dar nu obligatoriu — scăzute*; s-a semnalat o creștere a rezistenței vasculare renale prin vasoconstricție corticală, cu redistribuirea circulației intrarenale (perfuzarea preferențială a zonei juxtamedulare și medulare) (4, 27, 88, 93). Cauzele mai importante — incomplet cunoscute — ale hipoperfuziei renale par a fi: reducerea volumului circulant efectiv (prin sechestrarea splanhnică a sîngelui, deseori și prin abuz de diuretice, paracenteză excesivă), hipersecreția de renină (datorită hipovolemiei, hipotensiunii, hiponatriemiei), prezența unor substanțe vasoactive produse sau catabolizate inadecvat de ficatul cirotic (de exemplu, VIP — vasoactiv intestinal polipeptid etc.) (4, 27, 88, 92, 93).

Natriureza este diminuată la pacienții cirotici, cu pozitivarea progresivă a balanței sodiului; răspunsul natriuretic la încărcare cu NaCl este practic întotdeauna deficitar (75, 85, 88). Retenția hidro-salină apare atît prin reducerea filtrării glomerulare, cît și prin creșterea reabsorbției tubulare de sodiu, mai probabil datorită unor mecanisme hormonale: deficit de factor natriuretic, hiperaldosteronism secundar (renina și aldosteronul sînt crescute mai ales la pacienții tratați cu diuretice, la cei cu ascită și în sindromul hepato-renal; hiperaldosteronismul este totuși ceva mai rar decît se considera în trecut) (26, 27, 85, 88).

Alterarea capacității de diluție a urinii se întîlnește în stadiile mai avansate de ciroză (85, 88). Patogeneza acestui defect nu este clară; el ar putea fi consecința unei concentrații plasmatice crescute a ADH (hipersecreție? metabolizare inadecvată?), a unui dezechilibru glomerulo-tubular (scăderea cantității de urină în nefronul distal etc.) (74, 85, 88). Scăderea capacității de diluție explică hiponatriemia, favorizată de un aport lichidian excesiv.

Dereglările funcționale descrise apar și se accentuează progresiv, exprimîndu-se clinico-biologic prin ascită, edeme, oligurie cu osmolaritate urinară crescută, natriurie scăzută (chiar sub 20—10 mEq/24 de ore), descreșterea progresivă și chiar inversarea raportului Na/K urinar, hiponatriemie, hipopotasemie (85, 88).

Corectarea modificărilor renale ale bolnavilor cirotici este dificilă dacă funcția hepatică nu poate fi influențată. Factorii potențial agravanți pentru funcția renală trebuie evitați: diureticele** administrate agresiv, evacuarea unei cantități excesive de lichid ascitic, infecții, medicamente nefrotoxice etc. (27, 76). Hemoragiile digestive netratate prompt pot altera brusc funcția renală (propranololul ar contribui la profilaxia hemoragiilor digestive recurente la bolnavii cirotici (55).

SINDROMUL HEPATO-RENAL

O insuficiență renală acută funcțională (deci cu leziuni histologice minime sau absente), progresivă și obișnuit ireversibilă, complică uneori bolile hepatice grave, îndeosebi ciroza. Această asociere morbidă hepatorenală, cu cauze și mecanisme incomplet elucidate, este etichetată actualmente, de majoritatea autorilor, ca sindrom hepato-renal (4, 20, 30).

---

* Filtrarea glomerulară și fluxul plasmatic renal pot fi normale sau chiar crescute; la unii cirotici s-a evidențiat o instabilitate vasomotorie renală, cu alternanță între vasoconstricție și vasodilatație (84).

** Unii autori atrag atenția asupra efectelor favorabile ale „diureticelor de filtrare": aminofilina, glucocorticoizii (75, 93).

Termenul — confuz și controversat — de sindrom hepatorenal a fost folosit cu diverse accepțiuni. În 1932 el este utilizat pentru prima dată pentru insuficiența renală acută apărută după operații pe căile biliare, tumori sau traumatisme hepatice (4). Ulterior, sub această denumire au fost cuprinse toate insuficiențele renale acute din bolile hepato-biliare grave. Cu timpul, o serie de afecțiuni hepato-renale, cu cauze și mecanisme mai bine conturate, au fost progresiv excluse din acest cadru — afectarea renală și hepatică din intoxicații (cu tetraclorură de carbon, *Amanita phalloides* etc.), din infecții*: leptospiroze, septicemii, febra galbenă, din afecțiunile biliare etc.; de asemenea, nu se mai desemnează ca sindrom hepatorenal nici ciroza complicată cu insuficiență renală de etiologie bine determinată — de exemplu, hemoragie digestivă superioară, deshidratare masivă după abuz de diuretice, paracenteza inadecvată etc., cînd este frecvent vorba de o nefropatie tubulo-interstițială acută cu funcție renală ce se poate restabili după tratament adecvat. Un sindrom hepato-renal propriu-zis poate fi precipitat în evoluție de hemoragie, deshidratare etc., însă corectarea acestor situații nu duce la rezolvarea deficienței renale, făcînd probabile alte verigi patogenetice, încă incomplet cunoscute (4, 20, 30).

Frecvența insuficienței renale acute din ciroză este de 44—84%, însă nu toate formele au caracteristicile sindromului hepato-renal (4). Ciroza postalcoolică pare să se însoțească mai adesea de insuficiență renală decît alte forme de afectare hepatică gravă (75).

Patogenie. Mai multe mecanisme au fost propuse pentru a explica reducerea fluxului plasmatic renal, redistribuirea intrarenală a circulației și scăderea filtrării glomerulare întîlnite la acești pacienți; cele mai importante sînt sechestrarea splanhnică a sîngelui și vasoconstricția arteriolară corticală (v. și „Tulburări funcționale în ciroza hepatică") (12, 93). La modificările tonusului arteriolar renal ar contribui mai ales endotoxinele circulante (acestea provin din flora intestinală, chiar saprofită, și apar în sînge datorită șuntării porto-cave și scăderii capacității de detoxifiere a ficatului) (30, 56, 92, 93). Rolul sistemului renină-angiotensină, a hipertoniei simpatice, a prezenței unor falși neurotransmițători nervoși, a deficitului unor prostaglandine în patogeneza ischemiei corticale renale nu este bine precizat (30, 85, 88, 92, 93). Bilirubina în exces poate sensibiliza vasele renale la influențele vasoconstrictoare neuro-hormonale (75, 88).

Morfopatologie. Histologic, rinichii sînt adesea normali (rinichii transplantați proveniți de la bolnavi decedați cu sindrom hepato-renal își reiau în mod obișnuit funcția normală) (4, 69, 83). La o minoritate de pacienți se descoperă leziuni de „glomeruloscleroză cirotică" (85). În cazul unei hiperbilirubinemii marcate se poate observa degenerescența celulelor tubulare și prezența de cilindri de bilirubină (85, 88, 96).

Tablou clinic, examene paraclinice, diagnostic. Insuficiența renală apare spontan în cursul afecțiunii hepatice, însă evoluția ei poate fi precipitată de infecții, hemoragii, paracenteze, tratament diuretic (4). Hipotensiunea arterială, mai mult sau mai puțin pronunțată, hiposodemia, ascita și hiperbilirubinemia sînt practic întotdeauna prezente. Peste 50% din bolnavi au semne și simptome de encefalopatie portală (85, 88).

---

* Unii autori vorbesc de hepato-nefrite în cadrul suferinței hepatice și renale simultane, determinate de agenți infecțioși și toxici (94).

Apariția sindromului hepato-renal la un bolnav cu ciroză ascitogenă accentuează retenția de bilirubină, iar azotemia cu hiperamoniemie precipită de regulă coma hepatică (49, 85). Oliguria este urmată de retenție azotată, în general moderată (uree obișnuit în jur de 100 mg%, creatinină aproximativ 2 mg%). În urină pot exista cantități reduse de proteine și cilindri hialini și granulari. Pentru diagnostic este important caracterul funcțional al insuficienței renale (osmolaritate U/P peste 1, creatinina U/P peste 30, natriuria sub 10—5 mEq/1), denotînd o funcție tubulară relativ păstrată (20, 85, 88). Tulburările funcționale renale persistă — în mod caracteristic — chiar dacă volumul circulant este corectat și presiunea venoasă centrală restabilită (20, 86, 87).

Diagnosticul diferențial trebuie să ia în discuție alte forme de insuficiență renală (după toxice, hipovolemii de diverse etiologii etc.) la bolnavii cu afecțiuni hepatice grave. Caracterul funcțional — cel puțin inițial — al insuficienței renale din sindromul hepato-renal, lipsa de răspuns la aport volemic sînt argumente diagnostice importante (20, 44).

Prognosticul este în general infaust, *evoluția* făcîndu-se practic invariabil către exitus în decurs de zile — săptămîni. Cauza cea mai frecventă de deces este insuficiența hepatică, complicațiile hemoragice etc.; numai un număr redus de bolnavi mor datorită insuficienței renale (decesul se produce „în" și nu „din cauza" insuficienței renale) (4, 85, 88).

Tratamentul conservativ (soluții micromoleculare, substanțe macromoleculare, albumină, medicamente vasoactive: dopamina — Dopamin; metaraminol — Araminium etc.) este de regulă ineficient (20, 30). Unii autori au comunicat rezultate favorabile după anastomoze porto-cave, derivații peritoneo-venoase (Le Veen), transplant hepatic (39). Posibilitatea de influențare a insuficienței renale depinde în ultimă instanță de ameliorarea insuficienței hepatice (49, 75, 88).

GLOMERULOSCLEROZA CIROTICĂ

La unii pacienți cirotici apar leziuni de glomeruloscleroză, în a căror patogenie se incriminează mecanisme autoimune (complexe imune apărute datorită epurării hepatice insuficiente a antigenelor din intestin; anomalie de structură a IgA serice) (85, 88). Leziunile glomerulare — mai ales proliferative, mezangiale, endoteliale și/sau epiteliale — se însoțesc de depozite de imunoglobuline (IgA, IgG și/sau IgM) și complement în mezangiu (83, 96). Proteinuria și hematuria sînt principalele manifestări ale suferinței glomerulare; insuficiența renală este rară, fiind determinată în principal de tulburările hemodinamice din ciroză și, mai puțin, de leziunile glomerulare (74, 85). La unii bolnavi cu glomeruloscleroză cirotică s-au descris titruri serice crescute de IgA, crioglobuline și scăderea C_3 seric (75, 88).

Necroza papilară renală este mai frecvent în ciroza hepatică (75).

MODIFICĂRI RENALE ÎN HEPATITA CRONICĂ

Afectarea renală — mai ales glomerulară, dar și tubulară — este posibilă în hepatitele cronice, mai ales cu antigen HB_s (44, 47). Se apreciază că 5,6% din pacienții cu antigen HB_s sau alți markeri pentru hepatită de tip B au leziuni renale (4). Antigenul HB_s ar putea fi incriminat în 5—10% din glomerulonefritele adultului și în 25—35% din cele ale copilului, chiar la pacienții fără hepatită acută în antecedente (antigenele hepatitei virale de tip B ar putea fi responsabile de o parte din glomerulonefritele așa-zise primitive) (4). În patogenie complexele imune formate din antigene virale și imunoglobuline apărute în circulație și depuse apoi în glomeruli, au probabil un rol important (85, 96). Au fost descrise mai multe tipuri histopatologice de glomerulopatii: mezangioproliferative, membranare, membrano-proliferative (69, 83). Manifestările clinico-biologice pot merge de la anomalii urinare asimptomatice (proteinurie, hematurie) pînă la sindrom nefrotic (85, 88). Evoluția leziunilor renale depinde — alături de alți factori — de durata antigenemiei. Prognosticul — pe termen lung — al leziunilor renale la pacienții cu antigenemie persistentă nu este clarificat pînă în prezent (22).

MODIFICĂRI RENALE ÎN HEPATITA ACUTĂ VIRALĂ

Diverse anomalii urinare și un deficit funcțional renal au fost semnalate frecvent în hepatita acută virală cu sau fără antigen HB_s (22, 24). Mecanismele de producere a leziunilor renale sînt probabil imunopatologice (prin complexe imune circulante avînd în compoziție și particule virale) (22, 72, 85).

Modificările histopatologice sînt variabile: proliferare glomerulară mezangială, îngroșarea membranei bazale, depozite granulare de imunoglobuline (IgG) și complement în glomerul, îndeosebi în mezangiu. Particule virus-like au fost regăsite de unii cercetători în celulele renale (22, 85, 88, 96).

Suferința renală se manifestă prin hematurie, proteinurie, cilindrurie, reducerea capacității de concentrație a urinii (85, 88). Clearance-ul creatininic este frecvent scăzut, însă retenția azotată marcată este excepțională în absența altor complicații (22). Anomaliile urinare apar precoce în cursul bolii și retrocedează, în general, în cîteva zile sau săptămîni dacă hepatita se vindecă (85, 88). Studii morfologice la un an după episodul acut au notat dispariția leziunilor renale la toți pacienții a căror afecțiune hepatică s-a vindecat. Tratamentul este, în primul rînd, profilactic (evitarea contaminării cu virus, tratamentul corect al hepatitei odată apărută) (22).

SUFERINȚA RENALĂ DIN HEPATITA FULMINANTĂ

Insuficiența renală este foarte frecventă în hepatita fulminantă (pînă la 60—70%) (76). Factorii patogenetici cei mai importanți ar fi hipotensiunea arterială (consecutivă hemoragiilor digestive, pierderilor lichidiene digestive etc.); într-un studiu relativ recent aproximativ 60% din bolnavii cu hepatită fulminantă aveau episoade hipotensive neexplicate (85, 88). Endotoxinemia, activarea sistemului renină-angiotensină au fost de asemenea incriminate (4). Insuficiența renală poate fi funcțională (37,5—64,3% din pacienți) sau organică, prin nefropatie tubulo-interstițială acută (41, 72, 73). Asocierea insuficienței renale la bolnavii cu hepatită fulminantă are un prognostic grav, mortalitatea fiind ridicată (60—80%), în ciuda unor măsuri terapeutice variate: exsanguinotransfuzie, plasmafereză, hemoperfuzie, hemodializă cu membrane de poliacrilonitril, transplant hepatic etc. (3, 49, 73, 76, 85, 88).

ACIDOZA TUBULARĂ RENALĂ ÎN BOLILE HEPATICE

Reducerea capacității de acidifiere a urinii a fost descrisă în mai multe afecțiuni hepatice (ciroza criptogenetică, hepatita cronică agresivă, ciroza biliară primitivă etc.), cu o frecvență de 40—60% (13, 38).

În patogenia — incomplet elucidată — a acestei tulburări a fost incriminată o reducere a ofertei de sodiu în tubul distal (îndeosebi în ciroza hepatică criptogenă), respectiv mecanisme autoimune (în hepatita cronică activă, ciroza biliară primitivă etc.) (13, 85). S-au sugerat atît o perturbare a imunității celulare, cît și formarea de anticorpi împotriva proteinei Tamm-Horsfall, glicoproteină secretată de ansa Henle ascendentă și tubul contort distal, care ar avea determinanți antigenici comuni cu hepatocitele lezate (88).

Acidoza este mai ales de tip distal, dar poate fi și mixtă, proximală și distală (13, 38, 44). Ea poate fi relevată numai la proba de acidifiere sau se poate însoți de acidoză, sistemică (hipercloremică). Tulburarea de acidifiere poate fi însoțită și de alte deficiențe tubulare („sindrom de tub distal“): pierdere de potasiu, scăderea capacității de concentrare etc. (13, 38, 88).

Corticoterapia și substituția potasică corectează uneori parametrii biochimici, fără a înlătura însă deficitul tubular renal.

SUFERINȚA RENALĂ ÎN ICTERELE OBSTRUCTIVE

Insuficiența renală acută complică relativ frecvent icterele obstructive de diverse etiologii (litiază, neoplasme pancreatice sau ale căilor biliare etc.), septice* sau aseptice (15).

Frecvența insuficienței renale din angiocolite este apreciată la 5—10% fiind mai scăzută în icterele aseptice (36).

În patogeneză se incriminează — alături de factorii obișnuiți ai insuficienței renale acute (șoc septic, deshidratare etc.) — uneleori mecanisme particulare. Astfel, bilirubina și sărurile biliare mult crescute devin foarte probabil nefrotoxice, mai ales dacă se asociază tulburări hemodinamice intrarenale (4, 88). Endotoxinele bacteriene — crescute în sînge datorită infecției și epurării hepatice insuficiente — determină vasoconstricție intrarenală și favorizează coagularea intravasculară diseminată (56, 92, 93). Rolul și ponderea altor factori — sechestrarea splanhnică a sîngelui, vasoconstricția neurogenă, intervenția unor falși mediatori nervoși, a sistemului renină-angiotensină — este controversată (v. și sindromul hepatorenal). Insuficiența renală poate fi precipitată în anumite circumstanțe de intervenția chirurgicală pentru dezobstrucția căilor biliare, de dezechilibrele hidro-electrolitice pre- sau postoperatorii (32).

---

* În literatura franceză icterele obstructive septice cu insuficiență renală acută sînt denumite „angiocolite uremigene“ (15, 83).

Morfopatologie. Leziunile renale pot fi absente sau minime (insuficiență renală funcțională); mai frecvent însă se întîlnește nefropatia tubulo-interstițială acută, cu impregnarea parenchimului renal cu săruri și pigmenți biliari („nefroza colemică“) (83, 96). Nefrita interstițială este mai rară, iar necroza corticală excepțională (15, 85, 96).

Tablou clinic, examene paraclinice. Simptomatologia insuficienței renale acute complică tabloul de suferință hepato-biliară (de regulă septicemie cu bacili Gram-negativi). Diureza este de obicei redusă, însă poate fi păstrată (de unde importanța dozării de rutină a cataboliților proteici în orice icter obstructiv). Biochimic este adesea vorba de o insuficiență renală acută hipercatabolică (necroza și supurațiile intrahepatice sînt la originea unor creșteri considerabile ale azotului seric). Semnele afectării hepatice sînt exprimate (într-o observație personală bilirubina — 59,6 mg%) (36, 83).

Diagnosticul diferențial al diverselor ictere care se însoțesc de insuficiență renală acută este adesea dificil (colestază extrahepatică sau intrahepatică — de exemplu leptospiroză, febre hemoragice (61).

Evoluție. Prognostic. Mortalitatea bolnavilor cu ictere septice și insuficiență renală acută este foarte crescută (pînă la 70%) (36, 83, 85). Insuficiența hepatică cu hemoragii (digestive etc.) contribuie la prognosticul foarte rezervat al acestor pacienți (15).

Tratament. Profilaxia insuficienței renale la bolnavii cu ictere — mai ales febrile — este deosebit de importantă. Funcția renală, dezechilibrul hidro-electrolitic, și acido-bazic trebuie investigate și corectate sistematic la acești pacienți, deoarece ei prezintă un risc renal crescut, fiind mai susceptibili la noxe potențiale (deshidratare, dezechilibre ionice, traumatism operator etc.) (36, 83, 85).

În „angiocolitele uremigene“, antibioterapia se instituie precoce (antibioticul utilizat inițial poate fi eventual schimbat după rezultatele hemoculturilor). Insuficiența renală impune, adesea, hemodializa. În formele hipercatabolice, ședințele de hemodializă trebuie să fie frecvente, chiar zilnice (83). Îndepărtarea chirurgicală a eventualului obstacol biliar este temporizată de majoritatea autorilor (10—20 de zile, pînă la reluarea parțială a funcției renale), cu condiția ca infecția să fie controlată prin antibioterapie (36, 83). Dacă infecția persistă — concentrația antibioticelor în bilă fiind în general redusă — sau apar complicații abdominale (peritonita biliară, colecistita necrozantă, pancreatita acută etc.), intervenția chirurgicală se impune ca urgență, însă numai după reducerea ureei serice sub 150—200 mg%, prin 1—2 hemodialize. Drenajul biliar postoperator nu trebuie suprimat înainte de sterilizarea — controlată repetat — a bilei. Persistența infecției biliare poate duce la (re)apariția insuficienței renale la biliarii operați.

RINICHIUL ÎN HEMOPATII

Numeroase boli ale sîngelui și organelor hematopoietice se pot însoți de o suferință renală: anemii, poliglobulii, leucoze, limfoame, mielom multiplu, boala Waldenström etc. (2, 44, 86). Manifestările renale care apar în anumite hemopatii vor fi descrise succint în continuare; altele vor face obiectul unor capitole diferite (rinichiul în afecțiuni tumorale etc.).

Rinichiul în anemii. In anemiile acute hemolitice poate apare o alterare a funcției renale, mergînd pînă la insuficiență renală acută (prin hipovolemie, coagulare intravasculară diseminată, precipitate intratubulare de hemoglobină etc.). (2, 44, 87). În anemia posthemoragică acută cu hipovolemie importantă și șoc, ca urmare a fluxului sanguin renal redus masiv, poate să apară o creștere a azotemiei pînă la 100 mg/ml și riscul de necroză tubulară.

În anemiile cronice, s-au descris o scădere a fluxului plasmatic renal, a filtrării glomerulare, o reducere a capacității de concentrare a rinichilor. Funcția renală este ameliorată prin transfuzii de sînge în anemia megaloblastică și nu este influențată de acestea în anemiile posthemoragice în în cloroză (87). În boala Biermer, s-a observat uneori hemosideroză renală. Formele grave de anemie se pot însoți de proteinurie moderată (7, 77).

În *drepanocitoză* (afecțiune cu o anumită răspîndire geografică), apar leziuni renale variate, favorizate îndeosebi de hipoxie. Hiperosmolaritatea și scăderea gradului de saturație a hemoglobinei din medulara renală duc la deformarea locală a eritrocitelor, crescînd vîscozitatea sîngelui circulant mai accentuat decît în alte teritorii capilare. Se ajunge la formarea de microtrombi, ceea ce accentuează, în cerc vicios, hipoxia din *vasa recta* și explică anumite alterări funcționale renale (2, 25, 35). Leziunile renale întîlnite pot fi tubulo-interstițiale (fibroză), vasculare (congestia *vasa recta*), glomerulare (scleroză focală, proliferare mezangială, depozite de particule de fier) (2, 25). Microinfarctele renale și necroza papilară sînt relativ frecvente. Hipostenuria este semnul cel mai constant al suferinței renale. Hematuria — chiar macroscopică — poate fi unilaterală, uneori persistentă. Acidoza tubulară distală se întîlnește adesea. Pielonefrita are o incidență crescută, contribuind la instalarea insuficienței renale, care mai poate fi favorizată și de infarcte renale multiple (2, 35). Sindromul nefrotic poate fi, de asemenea, prezent, uneori asociat cu tromboză de venă renală. Evoluția și prognosticul — în general nefavorabile — ale anemiei falciforme este agravat de suferința renală, însă insuficiența renală este rareori cauza de deces la acești pacienți. Tratamentul este cel al anemiei drepanocitare în general (2, 25, 35, 77).

În *poliglobulii* se semnalează adesea proteinurie, scăderea marcată a filtrării glomerulare, în timp ce fluxul sanguin renal este normal sau ușor crescut. Filtrarea glomerulară este obișnuit normală. Tromboza de arteră sau venă renală survine uneori (7). Este de menționat că în cursul unor boli renale au fost observate poliglobulii atribuite unei stimulări de către parenchimul renal afectat a producției de renină de către parenchimul renal rămas normal. Asemenea poliglobulii au fost relatate uneori în: hipernefrom, sarcomul și angiomul renal, glomerulonefrita cronică, sindromul nefrotic, hidronefroza avansată, boala polichistică, amiloidoza renală, nefrocalcinoza, stenoza arterei renale, boala von Hippel-Landau. În unele asemenea cazuri îndepărtarea rinichiului bolnav a dus la dispariția poliglobuliei.

În *hemofilie*, hematuria este una din cele mai frecvente complicații hemoragice; ea poate dura zile sau săptămîni și cînd este abundentă, prin formare de cheaguri determină uneori colici renale.

Hematurii au mai fost descrise și în alte tulburări de coagulare: deficit de factor Stuart-Prower, afibrinogenemie, hipoprotrombinemie etc., precum și în unele sindroame hemoragice prin trombocitopatii: purpura trombocitopenică idiopatică, purpura trombocitopenică trombotică Moschowitz, sindromul Wiskott-Aldrich (trombocitopenie familială cu modificări eczematoase și tendință crescută la infecții), sindromul Willebrand-Jürgens, trombocitemii.

În *purpura reumatoidă Schönlein* manifestări renale sînt prezente în 20—60% din cazuri, ele au ca substrat morfopatologic leziuni de glomerulonefrită difuză sau în focar și ca manifestări clinice, macro- sau microhematurii, edeme, hipertensiune arterială.

În *osteomielofibroză*, rinichiul poate fi sediul unor arii de hematopoieză extramedulară, fără manifestări clinice.

Unele *hemoglobinurii* pot provoca leziuni tubulare severe cu insuficiență renală, așa cum sînt cele observate după perfuzii de sînge incompatibil, cînd datorită reacției antigen-anticorp are loc o hemoliză masivă cu precipitarea produșilor hemoglobinei în tubii renali, care este favorizată de reducerea volumului urinar și de un pH acid al urinei.

SUFERINȚA RENALĂ ÎN AFECȚIUNILE NEOPLAZICE

Neoplaziile extrarenale pot duce la o mare varietate de alterări morfofuncționale renale, cu repercusiuni indiscutabile asupra evoluției și prognosticului bolnavilor. Cunoașterea aprofundată a acestor manifestări, ca și a eventualelor efecte nefavorabile ale tratamentului antitumoral asupra rinichiului sînt de o importanță deosebită, cu atît mai mult cu cît o bună parte din perturbările renale apărute la bolnavii cu neoplazii pot fi prevenite sau sînt reversibile (31, 34).

Frecvența este variabilă, în funcție de localizarea și tipul proliferării. Afecțiunile limfoproliferative se însoțesc cel mai frecvent de modificări renale; acestea apar în peste 60% din leucemii și în 55—60% din mieloamele multiple (34, 53, 59).

Etiologie, patogenie. Factorii cauzali și mecanismele prin care se produc modificările renale din neoplazii sînt multiple (tabelul 16.2).

Morfopatologie. Substratul histopatologic al tulburărilor renale din tumorile extrarenale este foarte variat, de la modificări minime pînă la leziuni pronunțate ale diverselor structuri ale rinichiului (12, 53, 73).

Invadarea tumorală a rinichiului se întîlnește adesea, îndeosebi în afecțiunile maligne ale sistemului hematoformator: leucemii, limfoame, mielom multiplu. În 50—60% din leucemii apar, în rinichi, infiltrate leucozice nodulare sau difuze, care duc la creșterea neregulată de volum a organului (34, 63, 73). Proliferarea tumorală renală este regăsită — după diverse statistici — la 43—63% din pacienții cu limfoame; ea poate fi reprezentată de noduli multipli, discreți și mai rar difuză, cu înlocuirea tuturor elementelor renale de către celulele neoplazice (infiltrarea difuză

Tabelul 16.2

Mecanismele afectării renale în cursul neoplasmelor extrarenale (după Friedman şi Adler, 24)

Invadarea tumorală a aparatului urinar	Glomerulita prin complexe imune
1) Invadarea parenchimului renal	1) Leziuni glomerulare minime
2) Invadarea ureterului	2) Glomerulonefrită extramembranară
3) Difuzie retroperitoneală a tumorii	3) Glomerulonefrită proliferativă
4) Compresiunea venei renale	
Hipercalcemie	*Dereglare vasculară*
1) Uropatie obstructivă	1) Insuficienţă renală acută şi necroză corticală
2) Tulburări tubulare	
Hiperuricemie	*Afectare renală iatrogenă*
1) Uropatie obstructivă	1) Radioterapie
2) Nefrită interstiţială	2) Nefropatie prin medicamente nefrotoxice
	3) Medicamente care provoacă o secreţie inadecvată de ADH
Amiloidoză	
1) Sindrom nefrotic	
2) Tulburări tubulare	4) Pielonefrită favorizată de imunosupresie
3) Insuficienţă renală	
Disproteinemie	*Nefropatie hipopotasemică*
1) Glomerulonefrită secundară unei crioglobulinemii	1) Tulburări tubulare
	2) Nefropatie interstiţială
2) Tulburări tubulare	
3) Rinichiul mielomatos.	

este intîlnită mai ales în limfoamele maligne nehodgkiniene (34, 63, 79). În mielomul multiplu invadarea rinichiului apare la 10—20% din pacienţi (21, 53). Dintre tumorile solide, cancerul pulmonar dă cel mai frecvent metastaze renale (20%), adesea în ambii rinichi (34).

Rinichii şi ureterele pot fi invadate sau comprimate de organe vecine afectate de tumori, cu manifestări clinice diverse: dureri lombare, hematurie sau chiar anurie.

Obstrucţia tubulară prin cristale de acid uric sau paraproteine apare mai ales în leucemii (precipitate de acid uric, datorită turnover-ului crescut al acizilor nucleici şi distrugerii masive a leucocitelor după administrare de citostatice, cu hiperuricozurie consecutivă), respectiv mielom multiplu (depuneri intratubulare de proteine Bence-Jones) (21, 34, 53). Obliterarea tubilor cu mucoproteine a fost semnalată şi în adenocarcinomul pancreatic (34). Atrofia tubulară şi infiltratul interstiţial însoţesc adesea depozitele intratubulare, indiferent de natura lor. Diverse grade de leziuni tubulare, mai ales distrofice, survin adesea în anumite neoplazii (31, 53, 73). Patogeneza lor este incomplet elucidată. Toxicitatea tubulară a unor substanţe legate de afecţiunile tumorale (proteine Bence-Jones etc.) rămîne să fie dovedită (34). Hipercalcemia (tumori osoase, secreţie paraneoplazică de substanţe paratiroid-like etc.) provoacă leziuni tubulare mai ales în nefronul distal, mai rar chiar nefrocalcinoză (34, 96).

Leziuni glomerulare (mai ales glomerulopatie membranară, dar şi glomerulopatie cu modificări minime, sau glomerulonefrite proliferative) pot fi de asemenea prezente în unele tumori (19, 59, 83). În glomerulopatia membranară, imunofluorescența a evidențiat, la unii pacienți, complexe imune conținînd și antigene tumorale, localizate mai ales subepitelial (45, 60, 83, 96).

Amiloidoza renală secundară apare îndeosebi în mielomul multiplu, în macroglobulinemia Waldenström, limfomul Hodgkin, în gamapatiile monoclonale (34, 53, 79).

Tablou clinic, examene paraclinice. Expresia clinică și biologică a suferinței renale la bolnavii cu afecțiuni tumorale este polimorfă.

Insuficiența renală acută poate fi urmarea invadării directe a rinichiului sau căilor urinare de către țesutul neoplazic (în limfoame, de exemplu, insuficiența renală acută prin invazie tumorală apare la 1—3,5% din pacienți; rinichii se pot palpa, adesea, măriți de volum și dureroși, în flancuri, iar examenul radiologic poate releva nefromegalie, eventual distorsionarea aparatului pielo-caliceal) (21, 34). Insuficiența renală acută mai poate fi determinată și de obstrucția tubulară prin cristale de acid uric (leucemii tratate cu citostatice) sau proteine Bence-Jones (mielom multiplu, substanțele de contrast iodate favorizează precipitarea lanțurilor ușoare în tubi) (53). În mielom, insuficiența renală este adesea asociată cu hipercalcemie care ar constitui principala cauză a ei. În toate cazurile de insuficiență renală cu evoluție gravă există o frecvență crescută a lanțurilor ușoare. La alterarea bruscă a funcțiilor renale mai pot contribui hipercalcemia, coagularea intravasculară diseminată (leucemii granulocitare), ca și eventuala medicație antinefrotică (17, 21, 53, 73).

Dezechilibrele hidro-electrolitice și acido-bazice, care complică adesea neoplaziile, pot fi datorate — alături de alte cauze (secreție ectopică de ADH, ACTH, mineralocorticoizi, diarei abundente — în tumori viloase ale intestinului etc.) — și unor disfuncții tubulare: alterarea capacității de concentrație cu poliurie consecutivă, a capacității de acidifiere a urinii cu acidoză metabolică, a conservării unor electroliți (potasiu etc.) (34. 69). Sindromul Fanconi poate fi întîlnit în mielomul multiplu, mai ales cu lanțuri ușoare și în leucemii (34).

În leucemii o participare renală este întîlnită în special în leucemia limfatică cronică în circa 40% din cazuri, ca manifestări clinice fiind descrise sindroame nefrotice, amiloidoză renală și uneori proteinurie sau hematurie. La bărbați au fost citate complicații renale consecutive unor infiltrate limfatice ale prostatei care pot duce la hidronefroze și infecții urinare.

Sindromul nefrotic se mai întîlnește în limfoame, carcinoame ale plămînului, colonului, stomacului etc. (12, 19, 34, 59, 83, 96). Substratul morfopatologic cel mai frecvent este glomerulopatia membranară; alte forme de glomerulopatie sau amiloidoza sînt mai rare. Sindromul nefrotic poate fi prima manifestare a unei tumori. În diagnosticul diferențial al glomerulopatiei membranare fără cauză evidentă, posibilitatea unei tumori încă neevidențiate trebuie să intre întotdeauna în discuție, mai ales la pacienții vîrstnici (12, 19, 34).

Evoluția și prognosticul tulburărilor renale din afecțiunile tumorale depind, în principal. de posibilitatea influențării terapeutice a bolii de bază. Îndepărtarea unei tumori poate determina, de exemplu, regresiunea unui sindrom nefrotic paraneoplazic (12). Tratamentul anticanceros propriu-zis implică uneori un risc renal (radioterapia poate determina nefrita de iradiere, unele citostatice sînt nefrotoxice etc.), care trebuie redus la minimum (stabilirea atentă a ariilor de iradiere pentru a proteja rinichii etc.) (63, 83). Insuficienţa renală acută poate avea cauze care pot fi evitate sau îndepărtate, fiind deci reversibilă după tratament adecvat (hemodializă etc.), (17, 21). În leucemii, citostaticele trebuie administrate întotdeauna cu alopurinol, pentru a evita hiperuricozuria şi precipitarea intratubulară a acidului uric.

Dezechilibrele hidro-electrolitice şi acido-bazice generate de defectele tubulare (sau de alte cauze) trebuie corectate adecvat (31).

RINICHIUL ÎN INTOXICAŢIILE CRONICE PROFESIONALE

(cu plumb, mercur, cadmiu)

Nefropatiile toxice — medicamentoase şi nemedicamentoase — sînt din ce în ce mai frecvente, datorită utilizării unui număr tot mai mare de substanţe chimice (inclusiv medicamente) cu efect nefrotoxic. Aceste afecţiuni reprezintă o cauză importantă de insuficienţă renală acută şi cronică (după diversele statistici nefropatiile toxice determină 15—20% din insuficienţele renale acute şi 5—10% din insuficienţele renale cronice — 8, 18, 57).

Susceptibilitatea deosebită a rinichilor la toxice (Pb, Hg, Cd, glicoli, solvenţi organici etc.) este explicată de unele particularităţi morfofuncţionale renale (41, 43, 54, 57, 58, 62, 64);

— circulaţia intrarenală este deosebit de activă (fluxul sanguin renal reprezintă 20—25% din debitul cardiac, în timp ce rinichii reprezintă doar 0,4% din greutatea corporală); rinichiul este deci expus la o cantitate mare a unui eventual toxic;

— suprafaţa endotelială vasculară intrarenală este foarte întinsă; procesele imunopatologice (din intoxicaţia cu Hg, cu unele medicamente etc.), lezează, preferenţial endoteliile capilare;

— procesele metabolice din celulele renale — mai ales tubulare — sînt complexe, implicînd variaţi biocatabolizatori; numeroase toxice sînt inhibitori enzimatici;

— mecanismul de concentrare în contracurent face ca în rinichi unele toxice să realizeze concentraţiile cele mai mari din organism; celulele tubulare au, de altfel, şi posibilitatea de a desface legăturile dintre proteine şi toxice, acestea din urmă devenind astfel şi mai nocive.

Expunerea la metale grele poate determina intoxicaţii acute sau cronice în funcţie de cantitatea şi forma toxicului, de calea de pătrundere şi timpul de contact cu organismul (57, 58, 94).

Intoxicaţiile acute (care nu vor fi detaliate în continuare) duc adesea la nefropatie tubulo-interstiţială cu insuficienţă renală acută. În aceste situaţii, cronicizarea nefropatiei nu este de aşteptat dacă funcţia renală a fost normală înainte de intoxicație și expunerea la toxic nu se repetă (41, 68).

Intoxicațiile cronice (Pb, Hg, Cd) au adesea un caracter profesional (8, 78). — Ele determină leziuni renale relativ caracteristice (Pb — mai ales interstițiale, Hg — îndeosebi glomerulare și Cd — tubulare), prin mecanisme variate (toxicitate directă, mecanisme imunopatologice etc.) (41, 57, 58). Manifestările renale, clinice și de laborator (sindrom tubular proteinurie — eventual sindrom nefrotic, uneori chiar insuficiență renală cronică) depind de localizarea și extinderea acestor leziuni. Pentru tratament, îndepărtarea cît mai rapidă a bolnavilor din mediul toxic este de primă importanță, deoarece leziunile renale cronice odată instalate pot progresa la un moment dat și în lipsa factorului etiologic (54, 71, 78).

Recuperarea socio-profesională a bolnavilor cu nefropatii toxice profesionale este dependentă, în primul rînd, de posibilitatea înlăturării cît mai precoce a acțiunii toxicului.

INTOXICAȚIA CRONICĂ CU PLUMB

Expunerea cronică la plumb determină o nefropatie predominant interstițială. Saturnismul este considerat cea mai frecventă cauză de insuficiență renală cronică dintre toate intoxicațiile profesionale (8, 18).

Etiologie. Nefropatia cronică saturnină trebuie suspectată la toți muncitorii care au lucrat mai mult timp (obișnuit peste 10 ani) cu compuși de plumb (în mine de Pb, tipografii, în fabrici de acumulatoare, în industria vopselelor, în manipularea tetraetilului de plumb, folosit ca antidetonant în producerea carburanților etc.) (16, 18, 24). Intoxicația cu plumb poate fi și alimentară (cu apă care a stat mai mult timp în conducte de plumb, băuturi alcoolice distilate în recipiente de plumb).

Nefropatii cronice hipertensive au fost descrise și la copii (intoxicații de la jucării de plumb, desene pe paturi cu vopsea conținînd plumb) (18, 41, 43).

Patogenie. Leziunile renale sînt determinate probabil de efectul toxic al plumbului acumulat în celulele renale (41, 43). Pînă în prezent nu există dovezi în legătură cu un mecanism imunopatologic (formare de anticorpi sau complexe imune), care să explice progresiunea nefropatiei, așa cum se presupune că ar exista în intoxicația cu Au și Hg (8, 43, 78). Intoxicația acută cu plumb (de regulă reversibilă) nu pare să ducă la nefropatie cronică în lipsa expunerii continue la metal (41).

Morfopatologie. Spre deosebire de intoxicația acută cu plumb (care determină modificări funcționale și morfologice distrofice și necrotice în tubii renali proximali), forma cronică se exprimă prin leziuni predominant interstițiale, frecvent tubulare și inconstant, glomerulare și arteriolare (8, 16, 24, 43).

Macroscopic, rinichii sînt uniform reduși de volum, cu suprafața granulară. Microscopic, se remarcă în interstițiu fibroză, mai ales în jurul capsulei glomerulare. În celulele tubulare proximale apar — la microscopia optică cu imersie — incluziuni intranucleare, eozinofile (colorația Ziehl-Feulgen), despărțite de restul nucleului printr-un halou clar. La microscopia electronică, aceste incluziuni apar sub forma de grămezi de granule dense, neregulate. Mitocondriile epiteliilor tubulare proximale sînt tumefiate, încărcate cu material cu structură fibrilară, cu crestele alterate. Cu timpul, tubii pot suferi procese de atrofie (41, 69). Leziunile glomerulare apar în general tardiv, fiind reprezentate de proliferări, depozite hialine, ulterior scleroză. Afectarea arteriolară nu este nici prea frecventă, nici foarte exprimată; leziunile, nespecifice, se localizează în arteriole și arterele mici: degenerescență hialină subendotelială, fibroză periarteriolară etc. (41, 83, 96).

Tablou clinic, examene paraclinice. Nefropatia saturnină se caracterizează, în formele mai avansate, prin proteinurie (redusă, uneori cu cilindrurie), variate grade de insuficiență renală și hipertensiune arterială (la aproximativ 10% din pacienți) (16). Manifestările de gută saturnină au o incidență relativ mare (retenția de acid uric este mai marcată decît în alte forme de insuficiență renală) (5).

Recent s-a atras atenția asupra frecvenței și precocității semnelor de atingere tubulară: aminoacidurile, hiperfosfaturile și chiar sindrom Toni-Debré-Fanconi (41). Glicozuria renală este o constatare comună. Determinarea Tm pentru glucoză este o metodă sensibilă de detectare precoce a efectelor renale ale plumbului (41, 86).

Suspiciunea de intoxicație saturnină impune dozarea plumbului urinar (inclusiv după provocare cu EDTA — 1 g) (23) și seric, a acidului delta-aminolevulinic și a coproporfirinelor urinare, care sînt crescute (18, 24). În eritrocite s-a semnalat reducerea activității dehidrazei acidului delta-aminolevulinic. În oase (craniu etc.) se pot evidenția cantități crescute de plumb (24).

Diagnosticul pozitiv se bazează pe: prezența manifestărilor urinare, hipertensiunii arteriale, insuficienței renale, hiperuricemiei, disproporționată față de gradul insuficienței renale, la un bolnav cu contact mai îndelungat cu produși de Pb, avînd adesea și alte simptome și semne de intoxicație saturnină (colici abdominale frecvente etc.). Determinările plumbului în urină sau eritrocite confirmă diagnosticul.

Diagnosticul diferențial este dificil, mai ales la bolnavii fără o anamneză profesională concludentă, la care insuficiența renală sau hipertensiunea arterială ar putea fi consecutivă și altor cauze.

Prognostic, evoluție, complicații. Nefropatia saturnină evoluează în general foarte lent; odată boala instalată, uremia poate surveni chiar dacă pacientul nu mai are contact cu toxicul (8, 16, 57, 78). Insuficiența renală saturnină este tardivă și are evoluție trenantă. Apariția hipertensiunii arteriale este un factor de prognostic nefavorabil (43).

Tratamentul nefropatiei saturnine constă în întreruperea cît mai precoce a acțiunii toxicului, confundîndu-se de fapt cu profilaxia saturnismului în general (71, 78). În stadiile mai puțin avansate, înlăturarea toxicului poate fi urmată de normalizarea sau stabilizarea funcției renale.

Odată instalată, insuficiența renală (și hipertensiunea) beneficiază de terapia corespunzătoare. O atenție deosebită trebuie acordată normalizării nivelului plasmatic al uraților, fosfaților și bicarbonaților.

Calciu — etailendiamintetraacetic disodic (E.D.T.A. — Edetamin) trebuie administrat numai dacă există semne de acutizare a nefropatiei (în doze adaptate funcției renale), deoarece substanța nu influențează semnificativ leziunile renale cronice (71, 78). Situația este asemănătoare cu alt chelator al plumbului, D-penicilamina (Metalcaptase); majoritatea autorilor contraindică administrarea acesteia la renali (48).

INTOXICAȚIA CRONICĂ CU MERCUR

Forma cronică a intoxicației cu mercur poate duce la o glomerulopatie, probabil prin mecanisme imunopatologice, cu proteinurie și chiar sindrom nefrotic.

Etiologie. Intoxicația cronică cu mercur apare mai ales la muncitorii care lucrează cu compușii acestui metal sau la persoane care trăiesc în zone contaminate cu deșeuri industriale conținînd mercur.

Absorbția Hg are loc prin piele sau suprafețele mucoase (digestive etc.), sau prin inhalare, ultima cale fiind posibilă cu Hg metalic volatilizat (6, 24, 41, 78). În expunerile cronice este vorba de obicei de compuși organici (alkil-mercur, metil-mercur, etil-mercur etc.) sau de vapori ai acestui metal (41).

Patogenie. Mercurul duce la leziuni celulare mai ales prin afinitatea sa pentru legăturile sulfhidril din membranele mitocondriale și prin inhibarea sistemelor enzimatice conținînd grupări sulfhidril (24, 41).

Mercurul metalic din vaporii absorbiți respirator este oxidat și, ajuns la rinichi, pare să determine, inițial, leziuni tubulare discrete, cu formare de anticorpi antimembrană bazală tubulară și de complexe imune consecutive (24, 41, 78). Ultimele s-ar depune la nivelul glomerulului, unde ar determina leziuni de glomerulopatie membranară (6, 41, 43, 78).

Morfopatologie. Rinichii sînt adesea normali la microscopia optică; microscopia electronică arată depozite dense subepiteliale, cu excrescențe ale membranei bazale între depozite și cu fuziunea pedicelelor podocitare (41, 83).

Tablou clinic, examene paraclinice. Nefropatia cronică din intoxicația cu mercur se caracterizează, în principal, prin proteinurie glomerulară, uneori chiar sindrom nefrotic* (6, 24, 41).

O proteinurie redusă de tip tubular a fost descrisă, ca semn precoce de suferință renală, în unele intoxicații cronice cu mercur. Mercurul urinar este, în general, crescut (43).

Diagnosticul pozitiv este susținut de prezența unei proteinurii sau chiar a unui sindrom nefrotic la pacienți cu anamneză epidemiologică sugestivă, eventual cu mercurul urinar crescut.

Diagnosticul diferențial este cel al proteinuriei, respectiv al sindromului nefrotic în general. Ancheta epidemiologică și dozările urinare sînt decisive pentru precizarea etiologiei.

Prognosticul și evoluția nefropatiei după mercur sînt în general favorabile dacă bolnavii sînt îndepărtați din mediul toxic, situație în care proteinuria poate dispărea (8, 24, 43).

---

* Sindroame nefrotice au fost observate la bolnavii cu nefropatii preexistente, care făceau tratament cu diuretice mercuriale. Sistarea terapiei a fost urmată, de obicei, de reducerea proteinuriei.

Tratamentul este mai ales profilactic, constînd din evitarea contactului cu metalul toxic. Diureticele mercuriale nu mai sînt practic folosite în prezent (24, 41, 43, 54).

INTOXICAȚIA CU CADMIU

Cadmiul este unul dintre cele mai nefrotoxice metale grele; el persistă foarte mult timp în organism (timp de înjumătățire de 30 de ani!). Cd poate duce la diverse defecte tubulare renale, uneori chiar la insuficiență renală cronică (41).

Etiologie. Nivele crescute de cadmiu există mai ales la anumite categorii de muncitori (mine de cadmiu, industria de plăci metalice etc.). Intoxicația cu cadmiu poate apare și la populația generală, în zonele industriale contaminate (24, 41, 78).

Patogenie. Cadmiul pătruns în organism (pe cale respiratorie, dar mai ales digestivă) ajunge în ficat, unde se leagă de o proteină intracitoplasmatică, metaltioneină* (14, 41). În situația unei expuneri prelungite la cadmiu, complexul cadmiu-metaltioneină apare în cortexul renal în cantități crescînde (41). Combinația metaltioneină+cadmiu nu este toxică dacă rămîne localizată intracelular. Atunci cînd concentrația Cd în cortexul renal depășește însă 200 $\mu g/g$ de țesut, complexele apar în spațiul extracelular, unde devin nocive și pot determina necroză tubulară (41).

Morfopatologie. Cadmiul duce, în rinichi, la tumefacție mitocondrială și la creșterea numărului și dimensiunilor lizozomilor din celulele tubulare proximale. Expunerea cronică la Cd poate determina fibroză interstițială, cu reducerea simetrică a volumului rinichilor (33, 41).

Tablou clinic, examene paraclinice. Intoxicația cronică cu cadmiu determină inițial, în rinichi, tulburări funcționale tubulare. Proteinuria este un semn cvasiconstant (aproximativ 80% din pacienți), fiind de obicei redusă (sub 1—2 g/24 de ore) (70, 74). Analiza calitativă relevă un tip tubular de proteinurie cu fracțiuni cu Gm sub 40 000—60 000: lizozim, lanțuri ușoare de imunoglobuline, beta$_2$-microglobulină (dozarea beta$_2$-microglobulinei este folosită ca test screening pentru suferința renală după CD la persoane cu risc ecologic crescut) (41, 70). Alte defecte tubulare pot fi de asemenea prezente: glicozurie renală, aminoacidurie, acidoză tubulară renală, alterarea capacității de concentrație. În sedimentul urinar pot exista cilindri hialini (43). Hipercalciuria este de obicei prezentă, putînd genera osteomalacie dureroasă și calculoză reno-urinară (24). În expunerile de lungă durată la Cd pot apare semne de insuficiență renală lent progresivă, cu uricemie în mod caracteristic scăzută (8, 18, 24, 33, 41).

Diagnosticul pozitiv. Elementele diagnostice cele mai importante sînt sindromul de insuficiență tubulară renală (proteinurie tipică, glicozurie, acidoză tubulară etc.), uricemia scăzută, uneori insuficiența renală cronică, eventual osteomalacia și calculoza reno-urinară datorită hipercalciuriei.

---

* Metaltioneina are Gm de 6 000—10 000, un conținut bogat în cistină (aproximativ 30%) și se găsește numai în țesuturi, nu și în lichidele biologice. Sinteza metaltioneinei — stimulată de Cd, Zn, Cu — are loc în ficat probabil și în rinichi (14, 41).

Diagnosticul diferențial trebuie făcut mai ales cu nefropatiile interstițiale cronice primare, în care factorul de mediu este absent, și cu nefropatia saturnină, în care există hipercalciurie, dar acidul uric din ser este crescut.

Evoluția și prognosticul depind de momentul indepărtării pacientului din mediul toxic. După mai mulți ani, nefropatia poate evolua — de regulă lent progresiv —, chiar după înlăturarea pacientului din mediul contaminat (41, 57).

Profilaxie, tratament. Scoaterea bolnavilor din mediu este cu atît mai importantă cu cît cadmiul, odată absorbit, se elimină foarte lent.

Cînd nefropatia este deja instalată, beneficiul agenților chelatori (EDTA) este discutabil și poate fi depășit de efectele secundare nefrotoxice ale acestor substanțe (8, 24). Majoritatea autorilor contraindică, de aceea, tratamentul cronic cu EDTA sau alți chelatori (8, 57).

La bolnavii cu defecte ale funcției tubulare, tratamentul substitutiv este necesar (bicarbonat, aminoacizi etc.) (43). Insuficiența renală cronică se tratează cu mijloacele cunoscute.

CORELAȚII RENO-PULMONARE

Afectarea concomitentă a rinichiului și plămînului cunoscută și sub numele de sindrom pulmo-renal reunește un sindrom nefritic asociat cu leziuni pulmonare de natură imună. Determinarea pulmonară precede adesea afectarea renală clinic manifestă cu săptămîni, luni sau chiar ani. Sindromul pulmo-renal este întîlnit în primul rînd în sindromul Goodpasture, precum și în granulomatoza Wegener, L.E.D. și în diverse forme de angeită.

Principalul indicator pentru recunoașterea afectării renale este examenul urinii (proteinurie, sediment patologic), efectuat de preferință cu tehnici cît mai exacte (proteinuria cu metoda biuretului, analiza proteinelor urinare cu electroforeză în gel poliacril amidic, sedimentul cu microscopie în contrast de fază).

Diagnosticul tipului de afectare renală se bazează pe identificarea în ser a anticorpilor antimembrană bazală, frecvent prezenți în sindromul Goodpasture, și în special pe biopsia renală cu examen în microscopia optică și imunohistologic, care precizează diagnosticul de sindrom Goodpasture și contribuie la diferențierea acestuia de alte forme ale sindromului pulmo-renal, de exemplu, granulomatoza Wegener.

În contextul corelațiilor reno-pulmonare trebuie menționate și complicațiile pulmonare infecțioase ce apar postoperator la bolnavii cu transplant renal cu funcție renală normală și depresie a imunității (tuberculoză și micoze pulmonare) sau la cei cu funcție renală redusă și cu suprimarea masivă a imunității (pneumonii cu virus citomegalic, *Pneumocystis carinii, Legionella pneumophila).*

88. VAAMONDE C. A., PAPPER S. — The Kidney in Liver Disease. In (21), 1289—1320.
89. VLAICU R., MANASIA M., KOVARI P., CHIRA OLIMPIA — Septicemiile complicate cu insuficienţă renală acută şi miocardită acută. Al III-lea Congres de Patologie Infecţioasă, Cluj-Napoca, 1977, 201—205.
90. VOICULESCU M. — Boli infecţioase. Ed. Medicală, Bucureşti, 1981, 1080.
91. WATERS C. W. — Disturbances of inorganic metabolism of heart failure. In: The Heart (sub red. Hurst G. V.) Ed. Mc. Graw Hill B., New York, 1978, 554—560.
92. WILKINSON S. P., WILLIAMS R. — Endotoxins and Renal Failure in Liver Diseases. In (4), 229—256.
93. WILKINSON S. P., WILLIAMS R. — Ascites, Electrolyte Disorders and Renal Failure. In: „Liver and Biliary Disease“ (sub red. Wright R., Alberti K., Karvan St., Millward-Sedler G. H.), Ed. Saunders, Philadelphia, 1979, p. 1060.
94. ZECH P., BOULETREAN P., TRAEGER J. — Les insuffisances rénales aiguës des hépatonephrites toxiques. In „Les Hépatonephrites toxiques“, Ed. Masson et Cie, Paris, 1969, 85—104.
95. ZELIS R., LONGHURST J., CAPONE R. J., LEE G. — Peripheral circulatory Control mechanisms in congestive heart failure, *Amer. J. Cardiol.*, 1973, 32, 481.
96. ZOLLINGER U. H., MIHATSCH J. M. — Renal Pathology in Biopsy., Ed. Springer, Heidelberg, 1978.

17

RINICHIUL ÎN UNELE BOLI MAI RARE

RINICHIUL ÎN BOALA FABRY

Boala Fabry este o sfingolipidoză ereditară legată de sex, caracterizată printr-o acumulare excesivă intracelulară de lipide în diferite țesuturi și organe, ca urmare a unui deficit enzimatic în catabolismul unor glicolipide neutre.

Identificată prima dată în 1897 de Anderson, ea a fost descrisă ca o entitate nosologică aparte de Fabry (2).

Etio-patogenie. Boala Fabry este o eredopatie genetic eterogenă, care poate fi transmisă descendenților ca un caracter incomplet recesiv legat de sex, afectînd în exclusivitate sexul masculin (4). Din acest punct de vedere, afecțiunea de mai sus se aseamănă cu bolile *X-linkate,* manifestîndu-se clinic complet la subiecții de sex masculin și variabil la homozigoții feminini (4). Detectarea heterozigoților de transmitere poate fi cu precizie determinată prin examenul oftalmologic, discreția simptomelor algice articulare și ectaziile capilare ale pielii (4).

Datorită faptului că tulburarea genetică este legată de cromozomul X, subiecții de sex masculin atinși de această afecțiune prezintă, de obicei, un tablou clinic deosebit de grav, în timp ce sexul feminin transmițător se manifestă simptomatologic relativ discret.

Trebuie de subliniat că boala Fabry este singura sfingolipidoză cu transmitere legată de sex, cu o dominantă incompletă și cu posibilitatea de detectare a heterozigoților atît prin cercetarea materialului de supraîncărcare (ceramidă-glucoză-galactoză și ceramidă-galactoză-galactoză), cît și prin dozare enzimatică.

Studii enzimologice recente (3, 6, 11) arată că leziunile din boala Fabry, ca și cele din alte sfingolipidoze, se datoresc unei absențe a hidrolazei acide din lizozomi. Acest deficit enzimatic determină acumularea de glicolipide în toate țesuturile organismului și, deși indivizi atinși de această afecțiune sînt normali la naștere, simptomatologia clinică se dezvoltă progresiv, în raport cu acumularea continuă intracelulară a substratului lipidic respectiv. Enzima implicată în catabolismul acestor glicolipide (triexozilceramid-galactozil-hidrolaza) este răspunzătoare de acumularea intracelulară de lipide.

Activitatea enzimei este totalmente absentă în mucoasa intestinală prelevată prin puncție-biopsie la subiecții de sex masculin, în timp ce la femeile transmițătoare ea este diminuată, însă totdeauna prezentă (1).

Morfopatologie. Tezaurismoza lipidică din boala Fabry interesează pereții vaselor, musculatura netedă digestivă, miocardul, glomerulii și sistemul nervos autonom. În afară de prezența unor „celule spumoase", pot fi decelate lipide intracelulare în toți neuronii sistemului nervos vegetativ, în nucleul dorsal motor al vagului, nucleii vegetativi și porțiuni din complexul amigdaloid.

Examenul histopatologic ocular pune în evidență în vase, iris, corpul ciliar, cornee, orbite, cristalin și conjunctivă, lipide birefringente tipice. Microscopia electronică pune în evidență, în celulele dermice, incluzii lipidice dense dispuse lamelar, hexagonal sau în lame încrucișate.

La nivelul rinichiului, se remarcă mai ales leziunile glomerulare (10). Celulele epiteliale ale flocusului sînt voluminoase cu aspect spumos lipofagic. Între celule pot exista depozite de lipide. În stadiile avansate apar și leziuni proliferative, care duc la hialinizarea glomerulului. Aspect spumos mai pot îmbrăca și unele celule epiteliale tubulare. În media arterelor și arteriolelor renale se observă de asemenea depozite lipidice.

Tabloul clinic al bolii variază în raport cu sexul, gradul de penetrare al genei responsabile și cu stadiul evolutiv. Difuziunea extremă a leziunilor anatomice ale maladiei explică de asemenea și polimorfismul simptomatologiei clinice a acestei afecțiuni.

De obicei, afecțiunea debutează la vîrsta de 2—7 ani cu febră în accese remitente. Primele manifestări clinice sînt reprezentate de apariția unor tulburări caracteristice: angiokeratoamele, constituite din leziuni papuloase de culoare roșietică, punctiforme, ușor reliefate, dispuse în numeroase grupări aglomerate mai ales în regiunea periombilicală, genitală, fesieră și pe coapse.

Alte manifestări tipice ale bolii sînt crizele febrile și dureroase, cu mialgii, acroparestezii, poliartralgii etc., care mimează un reumatism poliarticular acut sau o colagenoză nedefinită. Mai pot fi notate, de asemenea, tulburări neurologice, gastro-intestinale (dureri abdominale colicative), pulmonare sau chiar pseudocolici renale.

Constante sînt tulburările oculare determinate de afectarea cristalinului, corneei și retinei. Prin gravitatea și importanța lor prognostică, două sindroame domină tabloul clinic al bolii Fabry: manifestările cardio-vasculare și manifestările renale.

Manifestările cardio-vasculare sînt reprezentate de hipertensiunea arterială, infarctul miocardic și insuficiența cardiacă congestivă (12).

Tot la fel de importante sînt și manifestările renale. Suferința renală întovărășește totdeauna boala, evoluînd progresiv. La început, ea este reprezentată de prezența unor edeme la nivelul pleoapelor și gambelor, apoi de o proteinurie moderată, însă persistentă, de hematurie micro- sau macroscopică, de cilindrurie, hipertensiune arterială și scăderea filtrării glomerulare. Deteriorarea morfo-funcțională renală progresează rapid conducînd la apariția unei insuficiențe renale și, în final, a comei uremice.

Simptomatologia descrisă mai sus corespunde, de obicei, formei complete a bolii. În multe cazuri, boala se poate manifesta numai prin simptome cutanate, cardiace sau renale izolate (2).

La sexul feminin, cel mai frecvent întîlnite sînt acroparesteziile și leziunile corneei. La ambele sexe pot fi întîlnite toate formele clinice intermediare, între cele tipice și cele cu simptomatologie săracă.

Diagnostic. Existența concomitentă a unei nefropatii și a unor leziuni cutanate sugerează diagnosticul de boala Fabry. Această supoziție poate fi confirmată de anamneză și de o serie de manifestări cutanate, neurologice, oculare, cardiace și renale pe care bolnavul le poate prezenta chiar de la începutul afecțiunii. Detectarea bolnavilor se face și prin evaluarea activității enzimei deficiente din plasmă, leucocite, culturi de fibroblaști sau din fragmentele de mucoasă intestinală prelevată prin puncție-biopsie. Identificarea heterozigoților se efectuează atît prin testele de mai sus, cît și prin evaluarea cantitativă a creșterii glicosfingolipoidului specific din plasmă, urină și cultura de fibroblaști.

Pentru diagnosticul pozitiv pledează de asemenea acumularea electivă a glicosfingolipidelor de la nivelul glomerulilor renali, de la nivelul pereților vasculari și țesutul conjunctiv.

Diagnosticul diferențial al acestei boli trebuie făcut cu celelalte glicosfingolipidoze: leucodistrofia Krabbe, boala Gaucher, boala Sandhoff, boala Niemann-Pick, boala Tay-Sachs, leucodistrofia metacromatică etc.

Evoluție. Boala Fabry evoluează în trei faze stadiale.

Faza întîia corespunde primelor două decenii de viață și se manifestă simptomatologic prin crize de acroparestezii, mialgii, poliartralgii, leziuni discrete corneene și angiokeratozice. În această fază, suferința renală este reprezentată numai de o discretă, însă persistentă, proteinurie.

Faza a doua, sau de liniște clinică (12), apare de obicei în deceniul al treilea de viață și se caracterizează printr-o frecvență scăzută a acceselor febrile și diminuarea intensității lor; în această perioadă, tulburările morfo-funcționale renale cresc în intensitate.

Faza a treia se dezvoltă în al 4-lea sau al 5-lea deceniu și are o evoluție rapidă și progresivă, caracterizîndu-se prin apariția unei insuficiențe cardiace congestive, diferite accidente vasculare cerebrale și, mai ales, prin instalarea unei insuficiențe renale, care duce la exitus prin comă uremică.

Prognosticul depinde, în general, de prezența și gradul tulburărilor renale și cardiace, care sînt reversibile și progresive. Din această cauză, prognosticul este în marea majoritate a cazurilor infaust. Cei mai mulți dintre bolnavi mor în jurul vîrstei de 40—50 de ani prin uremie și insuficiență cardiacă.

Tratamentul este simptomatic și are ca scop corectarea tulburărilor determinate mai ales de afectarea rinichiului și a cordului. Transfuziile de plasmă și chiar grefa de splină, încercate ca remedii patogenetice în această afecțiune, s-au dovedit cu totul ineficace. În schimb, rezultate mai bune s-au putut realiza prin transplantare renală. Succesele obținute în unele cazuri prin această terapeutică par să se datoreze, în cea mai mare parte, bogăției parenchimului renal în galactozidază, enzimă deficientă în această gravă afecțiune.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BRADY R. O., GAL A. E., BRADLEY R. M. — Fabry disease. *New Engl. J. Med.*, 1967, 276, 1163.
2. FABRY J. — Angiokeratosis diffusa. *Arch. Dermat. Syph.*, 1898, 43, 187.
3. GAJDOS A. — Enzymopathies. 4 Volumes. Masson et Cie, Paris, 1971—1972.
4. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal. Edit. Medicală, Buc., 1978.
5. HARRISON T. R. — Principes de médecine interne. Flammarion, Paris, 1975.
6. LAMY M., ROYER P., FRÉZAL J., REY J. — Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant. Masson et Cie, Paris, 1968.
7. POLONOVSKI C., NAVARRO J. — Génopathies biochimiques et métaboliques. În: „Péquignot H.: Pathologie médicale. Masson et Cie, Paris, 1975, 381,
8. REUBI F. — Néphrologie clinique. Masson et Cie, 1972, Paris.
9. RUSSU G. — Nefrologie practică, Edit. Junimea-Iași, 1978.
10. RUSSU G. — Maladii și sindroame cu nume proprii. Edit. Junimea Iași (sub tipar).
11. STANBURY J. B., WYNGAARDEN J. B., FREDERICKSON D. S. — The metabolic basis of inherrited disease. 3 rd ed. McGraw-Hill, 1972.
12. WOLFE L. S., MOSSARD J. M., JOSSOT G. — Maladie de Fabry. *Presse méd.*, 1970, 78, 2051—2052.

RINICHIUL ÎN BOALA PERIODICĂ

Boala periodică este o afecțiune ereditară cu etiologie necunoscută, ce se caracterizează prin episoade cu reșute de febră, inflamație pleurală, peritoneală și, deseori, prin dureri articulare, leziuni cutanate și amiloidoză. Afecțiunea mai este cunoscută și sub alte denumiri: febră mediteraneană familială, peritonită pericardică, peritonită benignă paroxistică, poliserozită familială paroxistică etc.

Boala periodică apare mai ales la copii și tineri. Este mai frecvent întîlnită în zona Mării Mediterane și în special la evrei (grupul Sefardim din Africa de Nord), armeni și arabi. Se citează cazuri care nu aparțin etnicilor de mai sus, precum și îmbolnăviri și în alte regiuni ale lumii, cum ar fi, de exemplu, America de Nord.

Boala este mai frecvent întîlnită la sexul masculin (60%); în 20% din cazuri este decelată consanguinitatea printre părinții bolnavilor.

În **etiologia** bolii, care este încă necunoscută, au fost incriminați diverși factori: infecțioși (tuberculoză, bruceloză), alergia la lapte, psihoemoționali, eroare înnăscută, dar neidentificată a metabolismului.

Patogenie. Cele mai multe tulburări întîlnite în maladia periodică sînt determinate de invadarea diferitelor organe și țesuturi de substanța amiloidică. Afectarea rinichiului de substanța amiloidică este complicația cea mai gravă din boala periodică și constituie cauza cea mai frecventă de deces.

La nivelul rinichiului, amiloidoza, indusă de boala periodică, determină două feluri de tulburări. Depozitele de la nivelul vaselor și capilarelor glomerulare provoacă o diminuare progresivă a circulației (prin îngustarea calibrului vaselor), ce conduce progresiv la diminuarea filtrației glomerulare și instalarea unei insuficiențe renale cronice. În afară de aceasta, interesarea capilarelor glomerulare favorizează apariția unei proteinurii persistente și importante, ce poate genera apariția unui sindrom nefrotic.

Simptomatologia clinică indusă de suferința rinichiului, în boala periodică, depinde, în mare parte, de raportul dintre aceste două feluri de leziuni morfo-funcționale renale.

Morfopatologie. Macroscopic, rinichii sînt măriți de volum și au o consistență dură. Pe secțiune, ei apar sub aspect slăninos și cu o corticală colorată în galben-cenușiu. În unele cazuri, suprafața lor este brăzdată de numeroase șanțuri sau prezintă chiar și granulații. Se remarcă, de asemenea, numeroase tromboze venoase. Examenul histopatologic pune în evidență leziuni glomerulare, tubulare și vasculare. Ansele glomerulare se transformă, progresiv, în sfere hialine, asemănătoare celor din glomeruloscleroza diabetică. Depozitele de substanță amiloidă sînt mai puțin dense și estompate la periferie. La microscopia electronică, se observă că structura amiloidului este fibrilară. Depozite de amiloid mai pot fi observate în mezangiu și la nivelul membranei bazale, care este din această cauză îngroșată. La nivelul tubilor, amiloidul afectează baza epiteliului. Din această cauză tubii sînt steatozici, atrofiați iar lumenul lor conține cilindri hialini. Interstițiul poate fi, de asemenea, invadat și el de substanța amiloidă. În ceea ce privește vasele renale și îndeosebi arteriolele aferente, arterele arciforme și interlobulare, ele suferă un proces degenerativ, datorită invadării intimei și mediei de substanța amiloidă. În faza înaintată a bolii, se produce o scleroză și o atrofie a rinichiului, care determină apariția insuficienței renale și a uremiei terminale.

Tablou clinic. Simptomele clinice ale bolii periodice se instalează, la majoritatea bolnavilor, între 5 și 15 ani. Se întîlnesc și cazuri cînd debutul poate fi mai precoce sau mai tîrziu — între 35 și 40 de ani.

În general, episoadele acute durează numai 24—48 de ore și, cu totul excepțional, se pot extinde pînă la 7—10 zile. Frecvența crizelor variază foarte mult, de la 2 săptămîni pînă la o dată pe an. În general, ele apar la intervale de 2—4 săptămîni. Crizele sînt mai rare vara decît iarna și în timpul sarcinii. Pot fi observate remisiuni spontane de 4 ani și chiar mai mult (4).

Simptomele principale sînt febra și durerile abdominale, care debutează brusc și se întovărășesc de semne funcționale și fizice ce mimează perfect un sindrom abdominal chirurgical, care, de multe ori, conduc la laparotomie iterativă. Ele sînt spontan reversibile și au o durată scurtă (24—48 de ore).

Durerile toracice sînt mai puțin frecvente și se însoțesc de o reacție pleurală rezolutivă fără sechele sau, cu totul excepțional, de o reacție pericardică concomitentă.

Manifestările cutanate sînt reprezentate de eritem, edem, urticarie și diferite elemente nodulare. Adeseori, ele îmbracă aspectul clasic erizipeloid, cu localizare la nivelul membrelor inferioare, simulînd perfect o purpură.

Durerile articulare interesează mai ales articulațiile membrelor inferioare și în unele cazuri, capătă un caracter inflamator.

Accesele febrile, care durează de obicei numai o durată scurtă (12—36 ore), au caracter pseudopalustru. Splenomegalia este întîlnită numai în 15% din cazuri.

Interesarea rinichiului în cursul bolii periodice este frecventă și se datorește aproape exclusiv infiltrației sale cu substanță amiloidică. Ea se manifestă prin proteinurie importantă și persistentă, hematurie microscopică, oligurie, edeme și, uneori, hipertensiune arterială. În multe cazuri, afectarea renală determină apariția unui sindrom nefrotic caracteristic. După o perioadă de timp, deteriorarea morfo-funcțională renală progresează și se instalează tabloul clinic și histologic. La cei mai mulți dintre bolnavi decesul se datorește unei uremii.

Cînd episoadele acute apar înainte de dezvoltarea unei amiloidoze (așa cum se observă în 90% din cazuri), se pare că este vorba de existența unui fenotip I. În aceste circumstanțe, atingerea renală este mai tardivă și, deci, evoluția generală a bolii este mai îndelungată. La subiecții cu fenotip II, amiloidoza apare în antecedentele ereditare ale bolnavilor sau chiar poate precede episoadele abdominale acute. În aceste circumstanțe, interesarea rinichiului este precoce iar evoluția bolii mai severă.

Evoluția sindromului nefrotic în boala periodică este progresivă, în general lentă, spre insuficiență renală cronică, care domină în final tabloul clinic al afecțiunii. Trebuie de subliniat că atingerea renală variază ca frecvență și gravitate după zona geografică și etnie. Astfel, în unele familii, nefropatia este foarte frecventă, în timp ce în altele aceasta este absentă sau extrem de rară. Acest fapt poate fi explicat prin existența a două fenotipuri ereditare (4).

Prognosticul depinde, în mare parte, de modul în care progresează tulburările metabolice ce duc, în final, la invadarea cu substanță amiloidă a țesuturilor și, în special, a parenchimului renal. Prezența unei amiloidoze, așa cum se observă mai pregnant la indivizii care locuiesc în țările ca Israel, Turcia, Armenia, Tunisia (25% din cazuri), conduce de obicei la deces. În aceste regiuni, numai puțini dintre bolnavii afectați de această maladie depășesc vîrsta de 40 de ani (6). În contrast cu cele arătate mai sus, în S.U.A., unde numai cu totul excepțional bolnavii prezintă și o complicație amiloidică, majoritatea indivizilor afectați duc multă vreme o existență cvasinormală.

Tratament. Pînă în prezent, nu există o medicație specifică sau eficientă în ceea ce privește boala periodică, în general, și nefropatia respectivă în special. Toate mijloacele terapeutice utilizate pînă în prezent (antiinflamatoare nesteroidiene, corticoizii, imunodepresoarele: 6-mercaptopurina, norsteroizii) s-au dovedit a fi ineficiente și nu au putut schimba mersul evoluției acestei afecțiuni.

Colchicina poate exercita unele efecte favorabile asupra simptomelor funcționale ale bolii.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. RUSSU G. — Nefrologie practică. Edit. Junimea, Iași, 1978.
2. SCHAEFFER ANNETTE — Maladie périodique, În: Péquignot H.: Pathologie Médicale. Masson et Cie, Paris, 1975, 134.
3. WOLFF S. M. — Maladie périodique. În: „Harrison T. R. — Principes de médecine interne", Flammarion Edit., Paris, 1975, 1112.

RINICHIUL ÎN MACROGLOBULINEMIA WALDENSTRÖM

În cursul disglobulinemiilor, leziunile renale sînt frecvente. Cele mai des întîlnite și cunoscute de multă vreme sînt leziunile tubulare din mielomul multiplu (maladia Kahler).

Spre deosebire de mielom, afectarea rinichiului în macroglobulinemia Waldenström este mai rar întîlnită.

Afecțiunea este rară și, de obicei, se întîlnește la bărbați, după vîrsta de 40 de ani.

Etiologie. Cauza acestei afecțiuni nu se cunoaște și, pînă în prezent, au fost emise numeroase ipoteze: boală neoplazică înrudită cu mielomul multiplu, leucemie limfatică atipică, infecție virală care produce o hiperplazie a sistemului reticulo-endotelial?

Tablou clinic. Simptomatologia bolii, care numai rareori este completă, se manifestă printr-o hiperplazie limfoidă (adenopatii superficiale discrete, infiltrate limfoide pleuro-pulmonare, cutanate, digestive, osoase, glandulare), splenomegalie, hepatomegalie, anemie, semne hemoragice prin tulburări ale hemostazei primare, tulburări oculare și cohleo-vestibulare.

Invadarea diferitelor parenchime de către proliferarea hematopoietică limfoidă sau limfo-reticulară determină o serie de complicații grave, care în decurs de 1—10 ani duc la moartea individului respectiv. Una dintre aceste complicații este și glomerulopatia macroglobulinemică întîlnită la circa 30% dintre bolnavi.

Morfopatologie. Modificările morfologice de la nivelul glomerulului sînt reprezentate de prezența unor depozite neamiloide dispuse pe fața endotelială a membranei bazale, uneori atît de voluminoase încît obstruează parțial sau total lumenul capilar. Membrana bazală rămîne însă normală. Aceste depozite sau trombi au o densitate mare, nu posedă structură fibrilară și rămîn neschimbate după digestia cu amilază. Numărul lor este variabil, mergînd de la un trombus izolat pînă la obliterarea masivă a numeroase lumene capilare. În glomerulii lezați nu se observă proliferarea celulară decît atunci cînd există crioglobulinemie.

Membranele bazale tubulare sînt îngroșate iar celulele tubulare prezintă leziuni degenerative nespecifice. Cilindrii intratubulari nu se observă decît cu totul excepțional și nu există, de asemenea, niciodată, o reacție celulară macrofagică ca în mielom. Interstițiul este frecvent sediul unei infiltrații limfocitare și limfo-plasmocitare.

Imunofluorescența cu antiseruri polivalente și antiseruri specifice a demonstrat că depozitele intraglomerulare fixează antiserul anti-IgM, fixare care apare mai intensă la periferia acestor formații.

Studiile realizate cu antiserurile antilanțuri ușoare demonstrează că pozitive sînt antiserurile specifice ale lanțurilor ușoare k și λ ale proteinei. Aceleași studii (2, 3, 7) arată că depozitele sau trombii intraglomerulari se întîlnesc la bolnavii care prezintă o creștere importantă, în ser, de macroglobulină sau criomacroglobulină. Nu s-a observat o corelație între entitatea modificărilor glomerulare și gradul proteinuriei sau a duratei de evoluție a bolii.

Forme clinice. Nefropatia din maladia Waldenström îmbracă aspecte diferite. Ea poate rămîne mult timp latentă sau să se manifeste printr-o proteinurie discretă, moderată sau importantă, însoțită sau nu de azotemie. Trebuie subliniată raritatea insuficiențelor renale consecutive unei deshidratări în cursul maladiei Waldenström. Insuficiența renală, atunci cînd apare, se datorește atît diminuării filtrării glomerulare, cît și precipitării paraproteinelor în capilarele glomerulare. Acest fenomen pare a fi facilitat și de hipervîscozitatea urinii (1, 4, 8, 7).

Evoluția nefropatiei din macroglobulinemia Waldenström este progresivă și are un prognostic infaust. Există forme cu evoluție mai scurtă (de cîteva săptămîni sau luni) și altele mai prelungite (pînă la 10 ani). În afară de insuficiența renală, care de obicei determină exitusul bolnavului, acesta mai poate fi determinată și de cașexie sau de infecții intercurente (mai ales respiratorii) (1, 2, 5, 6).

Tratamentul are ca obiectiv suprimarea proliferării plasmocitare prin citostatice (ciclofosfamidă, leukran, melphalan), iradiere, diminuarea hipercalcemiei, stimulare medulară prin corticoterapie, remineralizare scheletală (androgeni anabolizanți), gimnastică medicală și medicație asimptomatică. Aceste măsuri, adresate bolii de bază, pot influența favorabil și afectarea renală.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BERNARD J., LÉVY J-P., VARET B. — Hématologie. Flammarion, Paris, 1975.
2. HARRISON R. T. — Principes de médicine interne. Flammarion, Paris, 1975.
3. PÉQUIGNOT H. — Pathologie médicale. Masson et Cie, Paris, 1975.
4. REUIBI F. — Néphrologie clinique. Masson et Cie, 1972.
5. RUSSU G. — Nefrologie practică. Edit. Junimea, Iași, 1978.
6. RUSSU G. — Maladii și sindroame cu nume proprii. Edit. Junimea, Iași, 1981.
7. THEO S. K., LEE S. K. — Waldenström's disease. *Brit. Med. J.*, 1978, 2, 607.
8. WALDENSTRÖM J. — Macroglobulinaemia. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1948, 76, 927.

NEUROFIBROMATOZA RENO-VASCULARĂ

Neurofibromatoza Recklinghausen este o facomatoză caracterizată clinic prin apariția unor neurofibroame subcutanate multiple, pete cutanate de culoarea cafelei cu lapte, *moluscum fibrosum*, neurinoame subcutanate, elefantiazis, tumori chistice, glioame ale creierului, diferite manifestări oculare (tumori palpebrale sau ale cristalinului) și zone chistice subperiostale.

Este o afecțiune ereditară și familială care se transmite descendenților genetic, după modul dominant autosomal (3).

În afară de manifestările clinice de mai sus, neurofibromatoza se poate întovărăși de diferite leziuni vasculare similare unei proliferări celulare de tip tumoral.

Aceste leziuni pot să afecteze atît arteriolele parenchimului renal, cît și artera renală.

Morfopatologie. La nivelul rinichiului, neurofibromatoza Recklinghausen poate îmbrăca trei forme caracteristice: intimală, pseudoanevrismală și nodulară (5).

Forma intimală interesează arteriolele cu calibru de 50—400 μ. Proliferarea celulelor endoteliale, care au tendința să se dispună în straturi concentrice, sau intimale determină obstruarea vasului respectiv.

Forma pseudo-anevrismală se caracterizează prin interesarea arterelor parenchimatoase cu un calibru de 0,5—1 mm și mai mult. Cu totul excepțional, în procesul patologic poate fi antrenată și artera renală. În această formă se observă o îngroșare intimală fibro-hialină excentrică, care produce o subțiere sau chiar o dispariție totală a musculaturii sau a elasticei, cu tendința de formare a unor stenoze sau pseudoanevrisme succesive de-a lungul vaselor respective.

În forma nodulară, interesate în procesul patologic, sînt *vasa vasorum* sau ramurile fine arteriale provenind din vasul principal, care proliferează numai pe distanțe scurte, cu aspect de noduli adventițiali fuzo-spirilari bine delimitați, ce pot traversa musculatura pentru a pătrunde pînă la intimă. Calibrul arterei principale variază între 100 și 700 μ, iar dimensiunile nodulilor pot atinge 300 μ.

Cele trei feluri de leziuni pot fi întîlnite atît izolat, cît și asociate între ele. În cazurile grave, obliterarea vaselor poate fi determinată nu numai de asocierea acestor leziuni, ci și de procese active de tromboză arterială (5).

Tablou clinic. În general, modificările arterelor parenchimatoase ale rinichiului interesează numai o mică parte din sectorul vascular renal. Numai destul de rar, alterările vasculare sînt mai extinse și antrenează și modificări parenchimatoase renale: fibroză, hialinizarea glomerulului și atrofie tubulară. În asemenea circumstanțe, leziunile morfologice ale rinichiului se traduc clinic prin proteinurie și hipertensiune arterială, în afară bineînțeles de simptomatologia caracteristică neurofibromatozei. De obicei, acești bolnavi sînt palizi, apatici, somnolenți, cu tegumentele infiltrate. Se mai pot remarca și alte tulburări funcționale, cum ar fi: anorexie, grețuri, vărsături, diaree sau constipație, cefalee etc. Proteinuria este persistentă și moderată, oscilînd între 1—3 g‰.

Cînd este afectată și artera renală, apare simptomatologia unei stenoze a arterei renale, în special o hipertensiune arterială de tip Goldblatt (5, 7, 8). Bloor și Williams (1) au descris și unele cazuri de stenoză a aortei abdominale, determinată de proliferări de neurofibromatoză, care interesau concomitent și originea arterelor renale.

Diagnostic. Existența unei fibromatoze Recklinghausen sugerează *a priori* și o participare concomitentă renală. Înainte de a preciza acest lucru, este necesară atestarea diagnosticului de neurofibromatoză. Aceasta poate fi sugerat chiar și în absența unui context ereditar și familial, atunci cînd pe tegumentele individului respectiv se evidențiază cel puțin 6 pete pigmentare de culoarea „cafelei cu lapte", cu diametre mai mari de 1,5 cm (2). În displazia fibroasă a osului (Albright), de care trebuie diferențiată neurofibromatoza Recklinghausen, petele pigmentare sînt mult mai rare (numai 3—4) și distribuite, de obicei, de aceeași parte atît pe fese, cît și pe tegumentele regiunii cervicale.

Aceste două feluri de pete pigmentare, care definesc două entități clinice diferite, pot fi deosebite și histopatologic. Astfel, în timp ce petele pigmentare din neurofibromatoza Recklinghausen prezintă globule voluminoase de melanină extracelular, cele din displazia fibroasă a oaselor (Albright) sînt lipsite de aceste globule de melanină (2).

Tabloul sărac și necaracteristic al neurofibromatozei reno-vasculare face dificilă precizarea diagnosticului, chiar și în prezența afecțiunii de bază. Astfel, de multe ori, se pot întîlni asocieri cu alte boli, cum ar fi rinichiul polichistic sau stenoza arterei renale la bolnavi cu neurofibromatoză, fără a exista în mod obligatoriu o legătură cauzală între ele. Din această cauză, în prezența unei neurofibromatoze Recklinghausen, orice hipertensiune arterială și proteinurie trebuiesc să fie investigate cît mai complet pentru a se preciza cu exactitate dacă reprezintă o complicație a acestei boli sau o altă anomalie concomitentă. În acest sens, de mare utilitate sînt investigațiile genetice și efectuarea de urografii, arteriografii, scintigrafii sau nefrograme radioizotopice, precum și examene histopatologice executate pe fragmente de biopsie renală.

Evoluția și prognosticul unei nefropatii, indusă de un proces de neurofibromatoză Recklinghausen, depind, în cea mai mare parte, de evoluția bolii de bază care a indus afectarea rinichiului.

Neurofibromatoza reno-vasculară care afectează difuz parenchimul renal are o evoluție mai scurtă și un prognostic mai sever decît forma în care este interesată exclusiv artera renală.

Tratament. Deoarece, pînă în prezent nu există un tratament etiologic al neurofibromatozei Recklinghausen, în general, și a formei reno-vasculare, în special, bolnavii cu leziuni difuze parenchimatoase renale nu pot beneficia decît de o terapeutică simptomatică. În stenozele arteriale renale neurofibromatoase, tratamentul chirurgical de revascularizare a rinichiului (prin corectarea stenozei arteriale) s-a dovedit a fi mijlocul cel mai eficace de tratament.

Avîndu-se în vedere caracterul ereditar și familial al acestei afecțiuni, care se transmite descendenților genetic după modul dominant autosomal, sfatul genetic va fi folosit ca tratament profilactic în toate cazurile în care există asemenea supoziții.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BLOOR K., WILLIAMS R. T. — *Brit. J. Surg.*, 1963, 50, 811.
2. FITZPATRICK T. B., HAYNES F. E., JOHNSON J. G. — Pigmentation de la peau et troubles du métabolisme de la mélanine. In: Harrison T. R.: Principes de médecine interne. Flammarion, Paris, 1975, 282.
3. GEORMĂNEANU M. — Patologie indusă prenatal. Edit. Medicală, Buc., 1978.
4. PSCHYREMBEL W. — Klinisches Wörterbuch. W. de Gruyter-Verlag, Berlin, 1969.
5. REUBI F. — Néphrologie clinique. Masson et Cie., Paris, 1972.
6. RUSSU G. — Nefrologie practică. Edit. Junimea, Iași, 1978.
7. SMITH C. J., HATCH F. R., JOHNSON J. G. — *Arch. Int. Med.*, 1970, 25, 147.
8. WALLIS K., DEUTSCH V., AZIZI E. — *Helv. paed. Acta*, 1970, 25, 147.

18

NEFROPATII PRIN HIPERURICEMIE

Hiperuricemia (H) provoacă 4 tipuri de suferință renală: nefropatia urică acută, nefropatia tubulointerstițială cronică (gutoasă sau urică), litiaza urinară și nefroangioscleroza. Corelația hiperuricemiei cu primele 3 boli este destul de specifică. Legătura cu nefroangioscleroza este mai puțin netă și este mai dependentă de vîrstă și de asocierea la H a hipertensiunii arteriale, diabetului și aterosclerozei sistemice.

Etio-patogenie. Prin H înțelegem concentrația la care serul devine suprasaturat în acid uric. Cum această concentrație este de 6,4—6,8 mg%, domeniul H se întinde peste valoarea de 6,8 mg%, pentru ambele sexe. Această valoare este mai mare cu aproximativ 2 SD decît media pentru acidul uric seric găsită în rîndurile populației.

H se produce în urma creșterii sintezei de urat și/sau diminuării excreției acestuia. Ingestia de urat nu este o cauză importantă de H (concentrația serică a acidului uric scade cu cel mult 1 mg% în timpul administrării unei diete fără proteine). Cele mai frecvente cauze de H cu efecte renale sînt următoarele: guta familială, hiperuricemia asimptomatică idiopatică, bolile mielo- și limfoproliferative, unele medicamente, insuficiența renală, unele boli înăscute de metabolism (sindromul Lesch-Nyhan, glicogenoza von Gierke).

Mecanismele de producere ale H în aceste boli sînt în parte cunoscute. În gută, la un procent de 15—25% din bolnavi este crescută sinteza acidului uric. La o parte din aceștia creșterea producției de acid uric este secundară unor defecte enzimatice: deficit parțial al hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferazei (HGPRT) sau creșterea activității PP-ribozo-P-amido-transferazei (PPRP-sintetază). La ceilalți bolnavi care produc acid uric în exces cauza fenomenului nu se cunoaște. La cea mai mare parte din gutoși (75—85%), H se explică prin diminuarea secreției tubulare a uratului. În sindromul Lesch-Nyhan hiperproducția de acid uric se datorează absenței HGPRT. Mai puțin studiate sînt mecanismele H în hiperuricemia idiopatică fără gută (producție crescută, defecte ale transportului tubular). În leucemii și limfoame există o masivă producție a acidului uric, mai ales în timpul tratamentului cu citostatice și cu radiații ionizante (se constată valori enorme ale uricemiei, pînă la 30—60—100 mg% și ale acidului uric urinar).

În celelalte boli care produc hiperuricemie rinichiul pare să joace un rol important. În insuficiența renală cronică, H este secundară, dar nu paralelă cu scăderea filtrării glomerulare, şi se datorește unui mecanism de adaptare tubulară (creşterea secreţiei tubulare la valori ale filtrării glomerulare mai mari de 10% şi scăderea reabsorbţiei tubulare cînd filtrarea glomerulată scade sub 10% din normal). În insuficienţa renală cronică este postulată existenţa unui factor uricozuric. În stările patologice cu lactacidemie crescută (şoc anoxic, eclampsie, glicogenoza de tip U) şi în cetoacidoza diabetică, nivelul crescut al acizilor organici inhibă competitiv secreţia acidului uric la nivelul tubilor renali. În anemia cu celule în seceră, H apare la 40% din bolnavi şi este rezultatul unei producţii crescute (hemoliză) şi a unui defect în secreţia tubulară a uratului. H produsă de unele medicamente (diuretice, salicilaţi în doze mici, etambutol şi pirazinamida) este mai rar o cauză de nefropatie. Aceste medicamente afectează mai frecvent rinichiul prin alte mecanisme decît prin H.

Indiferent de cauza care a produs-o, H afectează rinichiul prin precipitarea acidului uric în tubi, interstiţiu sau în căile urinare extrarenale. Compoziţia chimică a acestor precipitate (cristale, calculi, gravelă, nisip) depinde de pH-ul mediului în care s-a produs precipitarea. În tubii colectori medulari se realizează cea mai mare concentraţie de acid uric din nefron; acesta precipită ca atare datorită pH-ului acid al urinii (5—6), pH la care cea mai mare parte a acidului uric este neionizat şi greu solubil (pka=5,5). In interstiţiu, cristalele conţin urat monosodic, formă chimică sub care se găsește acidul uric şi în plasmă. Nu s-a precizat originea exactă a depozitelor din interstiţiul renal (origine tubulară sau din vasele medulare). Calculii urinari sînt formaţi în cea mai mare parte din acid uric (pH-ul urinar este de obicei sub 5,75).

Procesul fizic de cristalizare determină la nivelul rinichiului tulburării de tip obstructiv, inflamator, degenerativ şi sclerogen. Rezultatul fiziopatologic este insuficienţa renală acută sau cronică. Factorii de agravare a acestor procese sînt: infecţia, scleroza vasculară şi hipertensiunea arterială. Tendinţa bolnavilor cu gută de a elimina o urină mai acidă decît în mod normal accentuează precipitarea acidului uric. Acest fenomen s-ar putea explica printr-un defect în excreţia amoniacului. Nu este clar dacă acest defect este specific pentru gută sau este o consecinţă nespecifică a nefropatiei interstiţiale produse de H.

Morfopatologie. Macroscopic rinichiul cu nefropatie hiperuricemică cronică este mic, cu corticala subţire şi cicatrice adînci pe suprafaţă.

Marca histologică a nefropatiei produse de H o constituie prezenţa depozitelor de urat sau acid uric în interstiţiu sau în tub (fig. 18.1). Depozitele uratice apar birefringente la microscopul cu lumină polarizată (fig. 18.2). Celelalte modificări sînt nespecifice. Prezenţa acestor depozite poate constitui manifestarea dominantă a nefropatiei hiperuricemice acute.

Modificările histologice precoce în H apar la nivelul tubilor distali şi colectori (obstrucţie distală, dilatare şi atrofie proximală obstrucţiei, necroză tubulară) şi la nivelul anselor Henle (modificări degenerative pigment brun, pironinofilie). Depozitele din interstiţiu se însoţesc de infiltrat limfocitar. Tofii mari interstiţiali sînt înconjuraţi de celule gigante, ca şi granuloamele „de corp străin“ (nefropatia interstiţială gutoasă). Glomerulii sînt normali sau ischemici. În unele lucrări se descriu îngroșări fibrilare ale membranelor bazale glomerulare și semne de glomerulită proliferativă; ultimele modificări nu sînt confirmate de cei mai mulți cercetători. Intima și media vaselor intrarenale se hialinizează și se îngroașă; aceste modificări produc ischemie glomerulară și interstițială.

Leziunile ulterioare sînt secundare depozitelor de urați și modificărilor vasculare. Ele constau în fibroză și atrofie tubulară, fibroză interstițială, hialinoză glomerulară și scleroză vasculară, alcătuind tabloul histologic al unei nefropatii tubulo-interstițiale cronice. Peste aceste semne se adaugă modificările de pielonefrită secundare sindromului obstructiv intra- sau extra renal realizat de cristalele sau calculii de acid uric.

Tabloul clinic. *Nefropatia hiperuricemică acută* apare de obicei în timpul tratamentului sindroamelor mielo- și limfoproliferative. Ea se

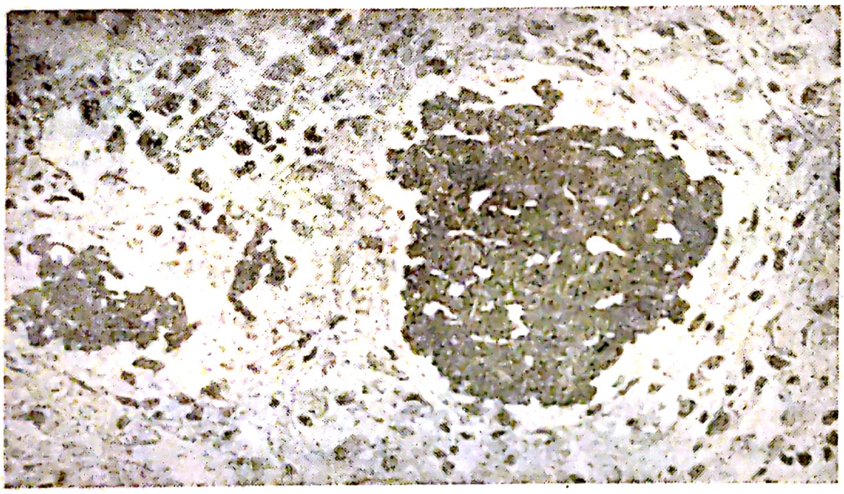


Fig. 18.1. Depozite de cristale uratice care dau reacția Schultz pozitivă.

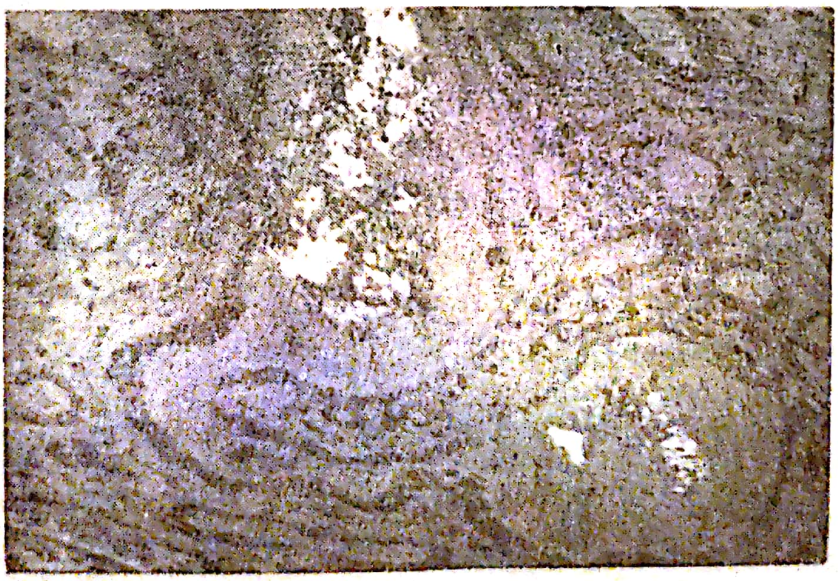


Fig. 18.2. Depozitele uratice apar birefringente la microscopul cu lumină polarizată.

manifestă cu semne de nefrită interstițială acută și insuficiență renală acută.

Sindromul de nefrită interstițială acută este rar. Se pot găsi rare hematii și leucocite în sediment și proteinurie mică.

Insuficiența renală acută este modalitatea de manifestare cea mai frecventă. Ea se produce mai ales în urma sindromului obstructiv intrarenal. Raportul acid uric creatinina urinară este supraunitar în insuficiența renală acută produsă de H și este mai mic decît 1 cînd H este secundară insuficienței renale acute.

Nefropatia hiperuricemică cronică (nefropatia gutoasă, nefropatia urică cronică), este o nefropatie tubulointerstițială. Ea apare mai frecvent în cadrul bolilor care produc H susținută (guta, sindromul Lesch-Nyhane, bolile mieloproliferative). Tabloul clinic al acestei nefropatii este necaracteristic și constă în cinci sindroame renale: sindromul de insuficiență tubulară, proteinuria izolată, sindromul nefritic interstițial, sindromul hipertensiv și sindromul de insuficiență renală cronică.

— Sindromul de insuficiență tubulară constă în concentrație urinară defectuoasă. În hiperuricemia asimptomatică acest sindrom este manifestarea cea mai frecventă (25%), dar practic este latent (defectul de concentrare apare la proba cu vasopresină, iar cel de acidifiere după administrarea de clorură de amoniu).

— Proteinuria asimptomatică poate constitui mult timp singurul semn al unei nefropatii hiperuricemice. Ea nu se corelează întotdeauna cu prezența depozitelor de urați în interstițiul renal.

— Sindromul de nefrită interstițială constă în proteinurie tubulară, hematurie și piurie.

— Sindromul hipertensiv este frecvent. Șansele de a face hipertensiune arterială și nefroangioscleroză, ca și diabet și ateroscleroză sînt mai mari în cazul bolnavilor cu gută sau cu hiperuricemie decît la subiecții fără H.

— Insuficiența renală cronică este lent progresivă. Ea apare la 10—25% din bolnavii cu manifestări articulare de gută. Riscul de a apare o insuficiență renală la un bolnav cu gută este de aproximativ 50%, după o perioadă de 7—12 ani. Acest risc pare a fi cel puțin în parte, legat de asocierea la bolnavii cu gută a hiperuricemiei cu hipertensiune arterială, ateroscleroză și diabet zaharat. Azotemia mică are aproximativ aceeași frecvență (1,8%) la bolnavii cu H asimptomatică și la cei cu valori ale acidului uric seric normal. Riscul de a apare insuficiența renală la bolnavii cu H asimptomatică pe o perioadă de 8 ani pare să fie egal cu al subiecților fără H.

Frecvența nefropatiei interstițiale cronice secundară depozitelor de acid uric la bolnavii cu afecțiuni renale preexistente și H secundară nu este cunoscută.

Litiaza urică este a treia modalitate de manifestare a nefropatiilor produse de H. Ea poate fi izolată sau asociată celorlalte două tipuri de nefropatie. Calculii din acid uric constituie 10% din calculii urinari. Incidența litiazei urice este de 1 000 de ori mai mare în grupa bolnavilor cu gută decît la cei fără manifestări articulare; 10—25% din bolnavii cu gută familială fac litiază urică. Recurența calculilor apare la 50% din acești bolnavi, iar 90% din calculi se elimină spontan. În hiperuricemia asimptomatică incidența litiazei urice este de aproximativ 1 caz la 295 subiecți pe an; la subiecții fără H se apreciază că există 1 caz la 852 pacienți pe an. Incidența calculozei urinare variază în funcție de mărimea uricozuriei. La bolnavii cu acid uric urinar sub 300 mg/24 de ore, calculii apar la 11%, pe cînd la cei cu 900 mg acid uric/24 de ore, litiaza apare la 42%. La 40% din bolnavii cu litiază urinară eliminarea acestor calculi precede primul atac de artrită, în unele cazuri chiar cu cîțiva ani. Un procent de 47% din bolnavii cu litiază renală au un singur episod de calculoză. De asemenea este de remarcat că 16% din bolnavii cu calculi constituiți din acid uric au primele manifestări clinice imediat după debutul terapiei cu medicamente uricozurice.

Nefroangioscleroza este un proces care, cel puțin la bolnavii cu hiperuricemie asimptomatică și cu gută, are o etiologie multifactorială (hiperuricemie, hipertensiune arterială, ateroscleroză, diabet zaharat). Unele observații histologice arată că este posibil ca în cel puțin o perioadă din istoria naturală a nefropatiei cronice produse de H, nefroangioscleroza să fie elementul histologic dominant. Aceste cazuri au de obicei un tablou clinic sărac, constituit din H și proteinurie izolată.

Diagnosticul etiologic al nefropatiilor produse de H se pune în urma constatării modificărilor biochimice (hiperuricemie și excreție urinară de acid uric crescută) și histologice (prezența cristalelor de acid uric) caracteristice. Aceste nefropatii apar în cadrul unor boli caracterizate prin H sau excreție urinară crescută de acid uric. În bolile în care există o sinteză crescută de urat este mărită și uricozuria. O excreție urinară de acid uric, care depășește 600 mg pe zi la o dietă fără purine sau 800 mg pe zi la o alimentație obișnuită, este expresia unei producții de urat care depășește normalul. În bolile în care mecanismul renal predomină în producerea H, uricozuria poate fi normală sau scăzută. Pentru a afirma că nefropatia este produsă exclusiv de H trebuie excluse alte cauze posibile. Confirmarea diagnosticului s-ar putea face histologic, dar biopsia renală este rareori indicată în aceste cazuri, deoarece cristalele de urat sînt în general greu de evidențiat pe preparatele histologice standard.

Tratament. Pentru scăderea depozitelor de acid uric avem la dispoziție două tipuri de medicamente: agenții uricozurici, care cresc clearance-ul acidului uric (probenecid și sulfinpirazona) și medicamentele care diminuă sinteza uratului (allopurinol). Alegerea între aceste două tipuri de droguri trebuie strict individualizată.

La bolnavii cu H asimptomatică nu se recomandă terapia profilactică cu aceste medicamente. La cei asimptomatici dar cu excreție urinară crescută se recomandă creșterea ingestiei de lichide și alcalinizarea urinii.

La bolnavii cu nefropatie hiperuricemică (semne de nefropatie interstițială, litiaza urică) cu acid uric seric crescut sau excreție crescută urinară de urat peste 800 mg/zi se indică allopurinolul și sînt contraindicate drogurile uricozurice.

Bolnavii cu H secundară unei nefropatii de altă cauză vor fi tratați cu allopurinol numai în momentul cînd se constată o scădere rapidă a filtrării glomerulare, asociată cu creșterea netă a acidului uric seric care nu are o cauză aparentă. Se apreciază în aceste situații că depunerea cristalelor de acid uric în rinichi a agravat brusc funcția renală. Bolnavii cu risc crescut de a face o nefropatie urică sînt cei cu hiperuricemie severă (acid uric seric peste 13 mg% la bărbaţi şi peste 10 mg% la femei) şi cei cu gută cu tofi multipli. Aceşti bolnavi trebuie trataţi cu allpurinol, diureză crescută şi alcalinizarea urinii.

La bolnavii cu risc crescut de a face o nefropatie hiperuricemică acută este necesar un tratament preventiv energic: allopurinol 400—800 mg/zi, alcalinizarea urinii la un pH peste 7 (cu bicarbonat de sodiu sau acetazolamidă), producerea unei diureze osmotice cu manitol sau furosemid (cu înlocuirea pierderilor urinare). În nefropatia hiperuricemică acută în evoluţie se indică: furosemid, manitol, irigaţie retrogradă prin cistoscopie şi hemodializă.

Administrarea allopurinolului în nefropatiile produse de H este limitată de efectele secundare ale acestuia (nefropatie interstiţială acută, vascularită alergică cu glomerulită). Aceste efecte secundare se tratează cu prednison. Datorită acestor efecte secundare se recomandă ca la bolnavii cu limitarea funcţiei renale, allopurinolul să fie subdozat, în funcţie de clearance-ul la creatinină. Administrarea sa la bolnavii cu un clearance la creatinină mai mic de 10 ml este contraindicată. În această situaţie diureza, alcalinizarea urinii şi eventual hemodializa sînt singurele mijloace terapeutice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

EPSTEIN H. F. — Calcium Nephropathy — În: Disease of the Kidney, Ed. M. B. Strauss, L. G. Welt — vol. 2, 1971, 903, Little, Brown and Company, Boston.

FESSEL W. J. — Renal autocomes of gout and hyperuricemia, *Amer. J. Med.*, 1979, 67, 74—82.

HOLLANDER W. jr., BLATHE B. W. — Nephropathy of Potassium Depletion. În: Disease of the Kidney, Ed. M. B. Strauss, L. G. Welt — vol. 2, 1971, 933, Little, Brown and Company, Boston.

SUKI N. W., EKNOYAN G. — Tubulo-interstiţial Disease. În: The Kidney, Ed. Brenner M. B., Rector G. F., vol. 2, 1976, 1125—1127, W. B. Saunders, Philadelphia, London, Toronto.

TYLER H. F. — Urate Nephropaty. În: Disease of the Kidney, Ed. M. B. Strauss, L. G. Welt, vol. 2, 1971, 891, Little, Brown and Company, Boston.

19

NEFROPATII PRIN HIPERCALCEMIE

Nefropatia prin hipercalcemie și/sau hipercalciurie este secundară depunerii calciului la nivelul structurilor renale. Această „nefrocalcinoză" produce, de obicei, un tablou anatomo-clinic de nefropatie tubulo-interstițială. Evoluția acestei nefropatii depinde, în primul rînd, de gradul și durata hipercalcemiei și, mai puțin, de cauza acesteia. Litiaza urinară produsă de hipercalcemie și/sau hipercalciurie nu este descrisă în acest capitol.

Etio-patogenie. Orice cauză care produce hipercalcemie și/sau hipercalciurie poate determina apariția unei nefropatii.

Hipercalcemia apare în bolile care produc creșterea absorbției intestinale a calciului și/sau resorbția excesivă a țesutului osos.

Resorbția crescută a calciului din țesutul osos apare în boli maligne, hiperparatiroidism, hipertiroidie, intoxicația cu vitamina D, boala Paget, imobilizări prelungite (mai des la tineri, în boala Paget și sindromul Cushing), administrarea de hormoni glucocorticoizi în exces. Tumorile maligne produc hipercalcemie de cauză osoasă prin metastaze și mecanisme hormonale. Unele tumori pulmonare și renale secretă o substanță similară cu hormonul paratiroidian (2% din bolnavii cu paratohormon crescut), altele produc prostaglandine în exces, iar mieloamele și limfoamele produc un factor activator al osteoclastelor. Hiperparatiroidismul primitiv (adenom solitar sau hiperplazie difuză) reprezintă cauza a 10—20% din hipercalcemii. Hiperplazia difuză a glandelor paratiroide poate fi familială sau asociată cu alte neoplazii glandulare: sindromul Sipple (hiperparatiroidism+cancer tiroidian+feocromocitom+neurinom) și sindromul Wermer (hiperparatiroidism+tumoare hipofizară și pancreatică).

Diureticele tiazidice produc o hipercalcemie tranzitorie în urma concentrării proteinelor serice. Ele potențează resorbția osoasă a calciului în bolile în care apare hipercalcemia „de resorbție".

Absorbția intestinală crescută de calciu apare în sindromul „lapte-alcaline", intoxicația cu vitamina D, unele boli cu leziuni granulomatoase (sarcoidoză, berilioză, tuberculoză, histoplasmoză, coccidioidomicoză), insuficiența suprarenală. În bolile cu granuloame, hiperabsorbția intestinală a calciului este mediată de un metabolism activ al vitaminei D (1,25 dihidroxicolecalciferol). În sarcoidoză, hipercalcemia apare la 10—20% dintre bolnavi, iar hipercalciuria la 20—40%.

În faza de reluare a diurezei după o necroză tubulară acută, asociată cu mioglobinurie, sau după un transplant renal reuşit, hipercalcemia se produce pe fondul unui hiperparatiroidism secundar, combinat cu reluarea funcţiei renale şi corectarea hiperfosfatemiei.

În sindromul de malabsorbţie poate exista o activitate paratiroidiană excesivă. Hipercalcemia constatată la unii copii în primii ani de viaţă, descrisă de Lightwood în 1952, nu are o cauză cunoscută; se pare că substratul este hipersensibilitatea la vitamina D.

Hipercalcemia este însoţită de obicei de eliminarea crescută a calciului în urină. Aceasta se produce datorită creşterii cantităţii de calciu filtrat prin glomeruli. În practică, pot apare două excepţii de la această regulă generală. În cazurile cu nefropatie hipercalcemică cronică, scăderea filtratului glomerular duce la atenuarea calciuriei. De asemenea, în hiperparatiroidie, efectul stimulant exercitat de hormonul paratiroidian asupra reabsorbţiei tubulare de calciu poate duce la diminuarea excreţiei urinare a acestuia.

Hipercalciuria fără hipercalcemie apare în hipercalciuria idiopatică, acidoza tubulară renală şi rinichiul cu medulara spongioasă. Sarcoidoza şi hiperparatiroidia sînt boli în care excreţia crescută a calciului nu se însoţeşte întotdeauna de hipercalcemie. În hipercalciuria idiopatică există, la cei mai mulţi bolnavi, o absorbţie intestinală crescută de cauză necunoscută a calciului din alimente. Acidoza tubulară renală constituie cauza a 50% din nefrocalcinozele bilaterale. Un sfert din cazurile cu hiperparatiroidie au hipercalciurie cu calcemie normală sau „de graniţă“. Se apreciază că este posibil ca mulţi bolnavi cu hipercalciurie fără hipercalcemie să fie de fapt hiperparatiroidieni de grad mic, la care cantitatea de calciu filtrată prin glomeruli este crescută puţin peste normal, fără a fi compensată de creşterea reabsorbţiei tubulare a calciului.

Hipercalcemia şi hipercalciuria produc leziuni funcţionale şi anatomice la nivelul rinichilor. Calciul are proprietatea de a „îngroşa“ (funcţional şi anatomic) membranele biologice şi de a inhiba enzimele metabolismului intermediar. O concentraţie mare de calciu în celulele tubulare interferează cu transportul tubular şi poate determina moartea acestor celule. Ca urmare a acestor proprietăţi generale, hipercalcemia determină: tulburarea funcţiei de concentrare prin dereglarea transportului de sodiu din ansa Henle în medulară; interferează cu hormonul antidiuretic, producînd diabet insipid nefrogen; interferează cu reabsorbţia sodiului producînd diureză salină şi hipovolemie; creşte rezistenţa arteriolei aferente, reducînd filtrarea glomerulară şi determinînd hipertensiunea arterială; hipercalcemia acută stimulează secreţia de ioni de hidrogen, determinînd alcalemie tranzitorie; hipercalcemia cronică, prin depozitele de calciu din tubii colectori, scade secreţia ionilor de hidrogen, producînd acidemie. Modificările fiziopatologice descrise se calchează pe cîteva din funcţiile importante ale rinichiului, a căror tulburare constituie probleme „cheie de tratament“: homeostazia de volum, balanţa ionilor de hidrogen, reglarea tensiunii arteriale. Netratarea hipercalcemiei în fazele ei incipiente creşte posibilitatea afectării rinichilor la orice bolnav, iar la cei cu insuficienţă renală preexistentă poate agrava brusc starea funcţională renală.

Depozitele de calciu din tubi și interstițiu constituie un stimul ce declanșează fibroza interstițială și eliberează antigene tubulare, care, probabil, printr-un mecanism de tip III (prin complexe imune) afectează glomerulii. Secvența: afectare tubulară urmată de glomerulită a fost postulată și în alte nefropatii interstițiale (unele modele experimentale și nefropatia din anemia cu celule în seceră).

Scleroza interstițială, glomerulară și vasculară provoacă insuficiență renală, de obicei lent progresivă.

Morfopatologie. În nefropatia produsă de hipercalcemie și/sau hipercalciurie procesul inițial este nefrocalcinoza care constă în depunerea calciului la nivelul structurilor renale (celule tubulare, membrane bazale, interstițiu, vase și glomeruli). În hipercalcemie, depunerea de calciu în rinichi este difuză (în corticală, medulară și papile). În stările cu hipercalciurie, fără calcemie crescută, nefrocalcinoza este medulară și papilară.

În ambele situații, leziunile incipiente se întîlnesc la nivelul tubilor proximali, distali și colectori, unde calciul se concentrează cel mai mult. Mitocondriile „se umflă“ la circa o oră de la debutul hipercalcemiei experimentale; după cîteva ore apar granule de calciu în mitocondrii. Depozitele de calciu se găsesc apoi în citoplasma celulelor și în membranele bazale tubulare. Depunerea calciului în interstițiu apare în cazurile cronice și în cele acute cu hipercalcemii severe. În glomeruli și vase, depunerea de calciu are loc într-un mod asemănător cu calcifierea vaselor extrarenale.

Efectele anatomice ale nefrocalcinozei sînt următoarele:

În cazurile acute în tubi apar modificări degenerative, necroză și calcifieri, precum și obstrucții intratubulare distale (prin resturile celulelor epiteliale și calciul precipitat), cu dilatarea porțiunilor proximale tubulare. În interstiții se constituie infiltrate cu celule limfoidale și calcificări. În vase și glomeruli se produc calcificări. Glomerulita prin complexe imune, în care antigenul este de origine tubulară, a fost postulată, dar nu dovedită anatomic.

În stările cu hipercalcemie prelungită se realizează două tablouri anatomice: nefropatia interstițială cronică și nefrocalcinoza. Colapsul și atrofia tubilor obstruați duc la atrofia întregii arii corticale pe care aceștia o drenează. La aceasta se adaugă fibroza interstițială, fibroza periglomerulară și hialinoza glomerulară, precum și nefroangioscleroza vaselor intrarenale. Tabloul final este al unei nefropatii tubulo-interstițiale, asemănătoare cu pielonefrita cronică, în care zone de țesut renal normal alternează cu zone de scleroză.

Modificările cronice (mai ales fibroza interstițială) au o patogenie complexă, la care participă, pe lîngă depozitele de calciu, scleroza vasculară, obstrucția intrarenală și eventual infecția și calculoza urinară, care pot complica nefropatia prin hipercalcemie.

Tablou clinic. Sindroamele care alcătuiesc tabloul clinic al nefropatiei prin hipercalcemie sînt: sindromul de insuficiență tubulară, sindromul nefritic cronic, sindromul de insuficiență renală acută și cronică, sindromul hipertensiv.

Sindromul de insuficiență tubulară constă în limitarea concentrării urinii, acidoză tubulară renală, cu pierdere de sodiu și potasiu, glicozurie (în intoxicaţia cu vitamina D), aminoacidurie (în hiperparatiroidism). Tulburarea funcţională majoră şi precoce este tulburarea concentrării urinii, rezistentă la vasopresină. Poliuria şi polidipsia (hipercalcemia stimulează setea) sînt principalele semne de debut. La calcemii peste 13 mg%, tulburarea de concentrare se asociază de obicei cu azotemie, spre deosebire de nefropatia prin hipopotasemie unde izostenuria există mult timp izolată.

Sindromul nefritic este rar şi de obicei mixt. Proteinuria tubulară este rară (hiperparatiroidism); mai frecventă este lizozimuria în absenţa azotemiei. Proteinuria glomerulară apare cînd nefropatia hipercalcemică se complică cu hipertensiunea malignă şi insuficienţa cardiacă congestivă. Sedimentul urinar este rareori modificat: rare hematii şi leucocite, cilindri leucocitari, şi cilindri cu calciu.

Sindromul hipertensiv apare la 50% din bolnavii cu nefropatie prin hipercalcemie. Hipertensiunea arterială este rară în sarcoidoză şi sindromul lapte-alcaline. Reversibilitatea hipertensiunii arteriale după corectarea hipercalcemiei este variabilă.

Sindromul de insuficienţă renală acută apare în hipercalcemiile severe (15—20 mg%), asociat de multe ori cu hipertensiune arterială şi psihoză toxică. Tabloul clinic realizat ia numele de „criză hipercalcemică acută“ şi constituie, de cele mai multe ori, o complicaţie a hiperparatiroidiei. Poate apare şi în alte boli: hipervitaminoză D, carcinoame, sarcoidoză, mielom multiplu, leucemii, boala Paget. Crizele sînt precipitate de imobilizare, hormoni androgeni sau estrogeni.

Insuficienţa renală cronică constituie modalitatea clinică de manifestare a nefropatiei hipercalcemice cronice. La sindroamele renale descrise se adaugă şi alte semne extrarenale de hipercalcemie (prurit, precipitarea calciului în cornee şi conjunctive, realizînd keratopatia în „bandă“ şi conjunctivita de însoţire, calcifieri în alte organe).

Diagnosticul se stabileşte în urma demonstrării existenţei modificărilor biochimice caracteristice (hipercalcemie şi/sau hipercalciurie) şi a aspectului radiologic de nefrocalcinoză.

Existenţa hipercalciuriei se afirmă cînd cantitatea de calciu în urina din 24 de ore depăşeşte 300 mg la bărbat şi 250 mg la femeie, la o dietă care conţine 500 mg calciu. În lipsa laptelui şi a derivatelor de lapte din alimente, calciul urinar normal scade sub 170 mg/24 de ore. În hipercalciurii, raportul dintre concentraţia în calciu a urinii de dimineaţă şi creatinina urinară este mai mare decît 0,11. Proba de încărcare cu 30 mg calciu/kilocorp, per os, cu colectarea urinii timp de 3—4 ore de la ingestie, arată în hipercalciurii un raport calciu urinar/creatinină mai mare decît 0,3.

Dozările calciului seric total şi ionizat au valori normale de 9,25 mg% ±0,41 şi respectiv 5,02 mg%±0,29; după încărcarea cu calciu valorile normale sînt de 10 mg%±0,5 pentru calciul seric total şi 5,24 mg%±0,24 pentru calciul seric ionizat. Circa 18% din populaţia normală are o hipercalcemie marginală (valori cuprinse între 10—11 mg%). Existenţa unei asemenea hipercalcemii impune repetarea dozării pe nemîncate şi cu stază venoasă minimă şi dozarea calciului ionizat. Dacă acesta nu poate fi măsurat, el poate fi dedus din diferenţa dintre calciul seric total şi calciul seric legat de proteine (1 g albumine la 100 ml plasmă leagă 1 mg de calciu).

Hipercalciuria fără calciu seric crescut se întîlnește mai frecvent în hipercalciuria idiopatică și în acidoza tubulară renală (hipercalciurie renală). În prima eventualitate, debitul urinar de calciu este dependent de cantitatea de calciu din dietă (balanța calciului este pozitivă sau nulă), densitatea oaselor este normală, parathormonul seric scăzut sau normal și acidul adenozinmonofosforic ciclic (cAMP) urinar scăzut. În hipercalciuria renală, balanța calciului este negativă, densitatea osoasă este scăzută, parathormonul seric este crescut (poate fi suprimat prin administrarea de calciu și diuretice tiazidice), iar cAMP urinar este crescut.

În cazurile cu hipercalcemie, diagnosticul diferențial trebuie făcut între bolile mediate de parathormon (PTH) și cele cu PTH normal sau scăzut (valorile normale ale PTH seric sînt de 0,33 ng/ml). Cînd PTH seric este crescut sau normal, dar „nepotrivit" pentru tabloul clinic existent, trebuie făcută diferențierea între hiperparatiroidismul primar și cauzele care produc parathormon ectopic. Pentru hiperparatiroidismul primar pledează: istoricul lung, prezența litiazei renale, nefrocalcinoza vizibilă radiologic, osteita fibroasă, hipofosfatemia, hipercloremia cu sau fără acidoză metabolică, raportul clor seric/fosfor seric mai mare decît 30. Valorile mari de PTH nu sînt suprimate în urma administrării de calciu. Pentru eliminarea majorității tumorilor asociate cu producția ectopică de PTH se fac următoarele explorări: radiografie toraco-pulmonară, examen de urină, urografie. Dacă există simptome caracteristice se va explora și tubul digestiv.

Mai greu de diagnosticat sînt cazurile de hiperparatiroidism primar cu normocalcemie, la care creșterea PTH seric nu poate fi decelată întotdeauna cu metodele imunologice uzuale. În aceste cazuri, cAMP urinar este crescut, balanța calciului este negativă, densitatea osului este scăzută și explorarea chirurgicală a paratiroidelor este pozitivă. Dacă administrarea de diuretice tiazidice produce hipercalcemie, acestea trebuie înlăturate. Dacă hipercalcemia persistă, atunci este posibilă existența hiperparatiroidismului primar.

Cînd parathormonul este normal sau scăzut, cauzele posibile ale hipercalcemiei sînt: sindromul lapte/alcaline, sarcoidoza, intoxicația cu vitamina D, boala Paget, hipertiroidia, imobilizări prelungite. În aceste cazuri raportul clor/fosfor seric este mai mare decît 30. Diagnosticul acestor boli se stabilește prin radiografia toracică, dozarea T_3 și T_4, urografie, fosfatază alcalină, examen osos, explorarea tractului gastro-intestinal. În sindromul lapte/alcaline se găsește alcaloză metabolică. La jumătate din cazurile de nefropatie asociată acestui sindrom se constată o ameliorare după oprirea administrării alcalinelor. În hipertiroidie, posibilitatea nefropatiei prin hipercalcemie este sugerată de o simptomatologie care constă în: anorexie, greață, vărsături, poliurie, sete, tulburări mintale neașteptate la un hipertiroidian, anemie. Afectarea renală este reversibilă, iar litiaza urinară foarte rară. Dacă hipercalcemia apare după imobilizări, trebuie avută în vedere și boala Paget.

Cînd toate analizele sînt normale se poate efectua testul de supresie a hipercalcemiei cu cortizon. Dacă hipercalcemia dispare după 7 zile de corticoterapie, diagnosticul se orientează către o sarcoidoză latentă sau o hipervitaminoză D. În aceste cazuri se vor doza 25 hidroxicolecalciferolul și 1,25 dihidroxicolecalciferolul.

În ceea ce privește al doilea semn de diagnostic pozitiv al nefropatiei prin hipercalcemie, nefrocalcinoza, aceasta poate fi sau nu demonstrabilă radiologic. Amintim că principalele cauze de nefrocalcinoză bilaterală sînt hiperparatiroidita primară, pielonefrita cronică și acidoza tubulară renală. Trebuie subliniat că pielonefrita cronică poate complica nefropatia hipercalcemică sau se poate complica ea însăși cu nefrocalcinoză.

Tratamentul nefropatiei hipercalcemice implică tratamentul bolii care a provocat-o, corectarea hipercalcemiei și asigurarea unei diureze adecvate.

În hipercalcemiile acute și severe (mai mari de 15 mg%) etapele terapeutice sînt următoarele:

— realizarea unei expansiuni a spațiului extracelular prin perfuzii cu soluție salină izotonă (1—2 litri); aceste perfuzii inhibă reabsorbția tubulară proximală a sodiului și calciului;

— injectarea a 40—80 mg furosemid, doză care se poate repeta după 2—3 ore. Acest gest terapeutic potențează hipercalciuria prin inhibiția reabsorbției calciului în tubul proximal și previne încărcarea de volum după perfuziile cu ser fiziologic, mai ales la bătrîni. Volumul urinar trebuie măsurat la fiecare oră și dozarea electroliților trebuie făcută la 4—6 ore. Pierderile urinare de electroliți vor fi înlocuite printr-un amestec de dextroză în apă cu clorură de sodiu și clorură de potasiu, în proporții asemănătoare compoziției urinii. Furosemidul nu trebuie administrat înaintea realizării expansiunii lichidului extracelular. În urma acestui tratament calciul seric scade de obicei în 8—12 ore;

— în crizele severe de hipercalcemie se administrează de la început calcitonină (inhibă resorbția osoasă), 3—4 u/kilocorp i.v., urmate de 4 u/kilocorp subcutanat, la 12—14 ore interval. Efectul acestui medicament apare în cîteva ore. Circa 20—25% din bolnavi nu răspund la calcitonină, iar la alții poate apare rezistență;

— dacă în cîteva ore mijloacele indicate mai sus nu sînt efective, se administrează o perfuzie cu EDTA sodic (crește excreția urinară a calciului și scade calciul ionizat plsmatic prin complexarea acestuia în sînge), în doză de 15—50 mg/kilocorp, timp de 4 ore. Administrarea acestui drog poate produce insuficiență renală acută și, de aceea, el nu se aplică decît în cazurile cu hipercalcemie extrem de severă;

— cazurile de nefropatie hipercalcemică cu insuficiență renală acută oligurică se tratează cu hemodializă.

Tratamentul nefropatiei hipercalcemice cronice și subacute este dependent în mare parte de diagnosticul etiologic.

Glucocorticoizii (scad absorbția intestinală a calciului direct sau prin tulburarea metabolismului vitaminelor D) sînt eficienți în sarcoidoză, hipervitaminoza D, mielom, carcinom de sîn. Calciul seric începe să scadă după 2—3 zile de tratament. La bolnavii cu hipercalcemie asociată cu tumori maligne sau cu hiperparatiroidism primar, fără indicație chirurgicală, este indicat tratamentul cu fosfor per os (reduce absorbția intestinală și resorbția osoasă). Dozele sînt de 1,5—3 g/zi; fosforul scade calciul seric în 48—72 de ore de la administrare. Lipsa de răspuns la tratamentul cu fosfor sau realizarea de concentrații serice de fosfor crescute, cu risc de calcificări metastatice, și prezența insuficienței renale contraindică administrarea sărurilor de fosfor și recomandă alte două alternative terapeutice: mitramycina (inhibă resorbția osoasă) sau calcitonina + corticoterapie. Mitramycina este un drog antitumoral. Doza hipocalcemiantă este mai mică decît doza antitumorală: 25 micrograme/kilocorp i.v. Efectele secundare la doze repetate (trombocitopenie, toxicitate hepatică și renală) îi limitează administrarea. Calciul seric scade în 12—24 de ore și se menține scăzut timp de 3—7 zile.

La bolnavii cu tumori maligne ce produc prostaglandină în exces se indică indometacina.

Tratamentul de elecție al hiperparatiroidismului este chirurgical.

Tratamentul subiecților, depistați prin *screening,* cu hipercalcemie moderată asimptomatică, dar cu posibilă nefropatie latentă este controversat. Se impune la toți o supraveghere prelungită. Dacă o supraveghere eficientă nu este posibilă, explorarea chirurgicală a paratiroidelor, este indicată pentru a preveni posibilele complicații ale hiperparatiroidiei (renale și osoase). Această categorie de bolnavi cu hiperparatiroidie de grad mic și hipercalcemie moderată răspunde la tratamentul cu clortalidon (Higroton).

Bolnavii cu insuficiență renală moderată și hipercalcemie pot fi tratați cu furosemid și perfuzii saline care înlocuiesc pierderile urinare. În insuficiența renală avansată dializa este tratamentul de elecție.

Răspunsul la tratament depinde de severitatea și vechimea hipercalcemiei și de întinderea modificărilor de scleroză interstițială și vasculară intrarenală. Nefropatia hipercalcemică acută poate fi total reversibilă. Tulburările din nefropatia cronică pot fi parțial reversibile în cîteva luni de la corectarea hipercalcemiei sau pot fi ireversibile. Fibroza interstițială și glomerulita pot persista chiar dacă hipercalcemia a fost corectată.

20

NEFROPATII PRIN HIPOPOTASEMIE

Nefropatia din bolile care produc hipopotasemie (NK) a fost descrisă în 1937 la animal și în 1950 la om. Suferința renală este primitiv-tubulo-interstițială, leziunile fiind parțial reversibile dacă deficitul de potasiu este corectat precoce. Legătura dintre NK și pielonefrita cronică constituie încă un obiect de controversă.

Etio-patogenie. NK este secundară scăderii capitalului de potasiu al organismului. Acest deficit (depleție) apare în urma pierderilor excesive de potasiu prin tubul digestiv și rinichi. Depleția prin ingestia scăzută de potasiu este mai rară; pentru a apărea este necesar ca aportul alimentar de potasiu să fie mult și persistent scăzut sau absent, pierderile obligatorii de potasiu prin urină fiind practic greu de diminuat sub 10 mEq/zi. Aceasta se realizează în alcoolismul cronic, la bătrînii cu diete deficitare, în anorexia nervoasă și geofagie.

Pierderile de potasiu prin tubul digestiv apar în situații clinice diverse: vărsături, diaree, fistule gastro-intestinale, aspirație gastrică prelungită, ureterosigmoidostomie, ileostomie, consum cronic de laxative, tumori pancreatice, adenomul vilos al colonului și rectului. În bolile cu vărsături, pierderea de potasiu este gastrică și urinară (alcaloza metabolică secundară pierderilor de acid clorhidric stimulează excreția urinară de potasiu). Diareea poate duce prin ea însăși la pierderi mari de potasiu, deoarece concentrația acestuia în lichidul de diaree poate crește pînă la 20—25 mEq/litru (pierderile normale de potasiu prin tractul gastrointestinal sînt mici: 5—10 mEq/zi). Cu cît cantitatea de mucus din scaun este mai mare cu atît pierderile de potasiu sînt mai crescute. Bolnavii cu insuficiență renală sînt mai sensibili la pierderile de potasiu prin diaree, deoarece în insuficiența renală avansată tractul gastro-intestinal este principala cale de excreție a potasiului (circa 60—70% din potasiul ingerat este eliminat prin fecale). Instalarea depleției de potasiu prin pierderi digestive este grăbită de hiperaldosteronismul secundar deficitului de sodiu, care însoțește, de obicei, stările patologice descrise mai sus (aldosteronul stimulează pierderile urinare și secreția potasiului în colon).

Creșterea excreției renale de potasiu se produce în trei situații fiziopatologice: creșterea fluidului urinar în nefronul distal, apariția unei activități serice crescute de tip mineralocorticoid, modificări ale echilibrului acido-bazic. Diureza osmotică este un exemplu pentru prima eventualitate; ea apare în diabet, în faza poliurică a necrozei tubulare acute și după înlăturarea obstrucției urinare, în urma perfuziilor cu manitol, ser fiziologic izo- și hiperton, ser bicarbonatat, după dozele mari de penicilină și carbenicilină. Creșterea activității de tip mineralocorticoid se întîlnește în boli diverse: hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn) din adenomul sau hiperplazia bilaterală de suprarenale, cît și hiperaldosteronismul secundar (tumori secretante de renină, hipertensiunea arterială malignă, stenoza arterei renale, ciroză hepatică, insuficiență cardiacă congestivă, sindrom nefrotic, depleția de sodiu). La aceste eventualități se adaugă: hiperplazia congenitală de suprarenale, prin deficit de 11 sau 17-hidrolază, sindromul produs de hipersecreția de ACTH din cancerul bronșic, creșterea cantității de glucocorticoizi, consumul crescut de licviriție (care conține acid glicirizic, compus cu proprietăți de tip mineralocorticoid). Toți acești bolnavi manifestă un răspuns inadecvat la diuretice, în ceea ce privește excreția de potasiu: hipopotasemia severă se instalează după numai 1—2 doze de saluretic.

Acidoza metabolică (din acidoza tubulară renală, diareea cronică și diabetul zaharat) și alcaloza metabolică (formele rezistente sau nu la clorură de sodiu) determină pierderi renale de potasiu. Mecanismele principale sînt: fenomenul de *lag* în producerea amoniacului renal și stimularea „de volum“ a secreției de aldosteron.

Diureticele, în special cele al căror loc de acțiune este proximal de sediul secreției tubulare de potasiu, produc hipopotasemie prin toate cele 3 mecanisme amintite: creșterea fluidului în nefronul distal prin inhibiția reabsorbției sodiului și apei, alcaloză metabolică hipercloremică (cu excepția acetazolamidei) și hiperaldosteronism secundar (depleție de sodiu).

În afara celor trei mecanisme fiziopatologice descrise, o kaliureză crescută apare și în următoarele situații: deficit de magneziu, lizozim seric crescut (leucemii), sindrom Bartter (hiperaldosteronism, prostaglandine crescute). În unele nefropatii interstițiale, inclusiv pielonefrite, se produc modificări ale arhitecturii medulare cu schimbarea raporturilor normale spațiale și funcționale între tubi, vase și țesutul interstițial, care pot determina un sindrom tubular complex, în cadrul căruia secreția crescută de potasiu poate apare ca o componentă importantă.

O parte dintre mecanismele prin care deficitul de potasiu, principalul cation intracelular, produce modificările funcționale și histologice care caracterizează NK sînt necunoscute. Depleția de potasiu scade osmolaritatea medulară renală și la nivelul papilei și permeabilitatea pentru apă a celulelor tubilor colectori, determinînd o funcționare defectuoasă a mecanismelor de concentrare prin contracurent. Deficitul de potasiu diminuă excreția de acizi organici și mărește excreția de amoniac (cantitatea de glutaminază crește în rinichi). Există unele dovezi experimentale și clinice, că în cursul unor NK este afectată și abilitatea renală de a conserva sodiul. Cele mai multe date arată că reabsorbția glucozei și fosfaților nu este afectată. Filtrarea glomerulară și fluxul sanguin renal sînt practic nemodificate sau ușor diminuate în depleția de potasiu.

Morfopatologie. Deficitul acut de potasiu (K) produce modificări la nivelul tubilor renali. La om, leziunile sînt caracteristice și apar în 50%

din cazuri. Ele constau în apariția unor vacuole multiple în celulele epiteliale tubulare proximale și distale, care rezultă din dilatarea membranelor celulare adiacente sau a cisternelor reticulului endoplasmatic și a zonei bazale a celulelor. Vacuolele nu conțin grăsimi și glicogen. La 50% din bolnavi modificările tubulare sînt mai puțin caracteristice și constau în degenerarea moderată a celulelor epiteliului tubular. Glomerulii și vasele intrarenale sînt normale. La animale, leziunile sînt patognomonice și diferă de cele descrise la om. La șobolan ele sînt localizate la nivelul medularei și constau în: a) acumularea de picături sau granule intracitoplasmatice în celulele tubilor colectori din medulara internă și în celulele care acoperă papilele; b) hiperplazia și tumefacția celulelor epiteliale ale tubilor colectori din medulara externă și zona cortico-medulară. Toate aceste modificări din NK acută umană și experimentală sînt reversibile dacă corectarea deficitului de K se face în stadiile incipiente. În NK experimentală leziunile se instalează rapid (3—9—18—21 de zile), în funcție de gradul deficitului de K și mai puțin de durata acestuia. Dispariția granulelor intracitoplasmatice după corectarea depleției potasice se produce rapid (3, 7 zile); leziunile hiperplazice dispar mai lent. La om, modificările pot persista săptămîni, luni sau chiar 1 an după completarea capitalului potasic.

Deficitul recurent sau prelungit de K, care durează mai mult de cîteva săptămîni sau luni, duce la leziuni intrarenale ireversibile. La animal, în depleția cronică de potasiu leziunile hiperplazice provoacă obstrucții tubulare, cu hidronefroză intrarenală și fibroză interstițială secundară. La om, ele constau în fibroză interstițială, cicatrici corticale, scleroză glomerulară, atrofii tubulare, cu sau fără infiltrat celular inflamator. Pînă în prezent, la om, nu s-au descris leziuni hiperplazice ale epiteliului tubular.

Leziunile renale descrise în NK au determinat încadrarea acestei nefropatii în grupa nefropatiilor tubulointerstițiale. Asemănarea leziunilor întîlnite în NK cronică cu cele descrise în pielonefrita cronică a sugerat posibilitatea unei asocieri între NK și pielonefrită. Cu alte cuvinte, NK cronică nu ar exista în relitate ca entitate anatomică, ea fiind de fapt o pielonefrită cronică care a complicat leziunile tubulare inițiale caracteristice deficitului de K. Această afirmație s-a făcut pornind de la unele date clinice (infecții urinare frecvente în antecedentele unor bolnavi) și de la unele observații experimentale (hidronefroza intrarenală secundară leziunilor hiperplazice ar favoriza pielonefrita). Această ipoteză nu este unanim acceptată, existînd alte fapte clinice (în nici una din lucrările clinice nu s-a demonstrat o relație temporală certă între deficitul de potasiu și momentul diagnosticului pielonefritei) și experimentale (infecția nu a putut fi dovedită în multe cazuri) împotriva ei.

În concluzie, în NK există leziuni caracteristice depleției de K și leziuni comune cu alte nefropatii tubulo-interstițiale, mai ales cu pielonefrita. Asocierea NK cu pielonefrita este posibilă, dar ea nu poate explica toate cazurile de nefropatie interstițială la bolnavii cu deficit cronic de K.

Tablou clinic. Semnele clinice ale NK acute sînt mascate, de obicei, de simptomatologia afecțiunii care a produs pierderea de potasiu și de semnele extrarenale ale depleției de potasiu· astenie, hiporeflexie, ileus, paralizie flască, hipotensiune ortostatică, tulburări respiratorii și cardiace, modificări ECG. Un singur sindrom renal poate trece pe primul plan al tabloului clinic în aceste împrejurări: sindromul de insuficiență renală acută. Aceasta este de obicei secundară depleției severe de volum sau/și rabdomiolizei și mioglobinuriei, tulburări ce apar în depleția de K severă. Clinic, acești bolnavi au tulburările gastro-intestinale și neuropsihice ale uremiei acute.

Depleția de K, prelungită mai mult decît cîteva săptămîni sau luni, se manifestă cu semne de insuficiență tubulară, de nefrită interstițială și de insuficiență renală cronică.

Sindromul de insuficiență tubulară constă în poliurie, nicturie și polidipsie. O poliurie de circa 2 litri se produce prin tulburarea mecanismelor medulare de concentrare a urinii (concentrația urinară după proba de sete nu scade sub 300 mOsm/kg urină; această osmolalitate corespunde la o încărcătură de solviți de 600 mOsm/zi și la un volum de 2 l urină). Deficitul de concentrare din NK se însoțește de diminuarea osmolalității medulare și de o rezistență a canalelor colectoare la vasopresină. Defectul de concentrare poate apărea în lipsa oricăror modificări constatate la microscopul optic. Pentru a explica ingestia și diureze mai mari de 2 l, se admite o stimulare a setei direct de către hipopotasemie. În aceste cazuri cu polidipsie și poliurie severe, osmolalitatea urinară scade sub 100 mOsm/kg (densitate urinară mai mică de 1 005).

Sindromul de nefrită interstițială constă în proteinurie mică de tip tubular și uneori cilindrurie.

Sindromul de insuficiență renală cronică se caracterizează prin azotemie lent progresivă.

La aceste 3 sindroame renale se adaugă semnele de hipopotasemie cronică: astenie, scădere ponderală, întîrzieri în creștere la copii, hiporeflexie și paralizii episodice, hipotonie ortostatică, modificări ECG.

Diagnostic. Bănuiala de NK apare în situațiile etiologice descrise și în prezența semnelor clinice de mai sus. Confirmarea diagnosticului de depleție de potasiu se face prin prezența hipopotasemiei (K seric mai mic de 3,5 mEq/l) deși pierderile de K și scăderea K seric nu se corelează întotdeauna. Astfel, în cazul unui anumit deficit global de K, potasemia poate fi „fals“ normală în prezența acidozei și „nepotrivit“ de mică în prezența alcalozei, datorită schimburilor de K dintre sectorul intra- și extracelular. Totuși, se apreciază că la potasemii mai mici de 2,5 mEq/l deficitul global de potasiu este de circa 400—1 000 mEq.

Analiza echilibrului acido-bazic ușurează diagnosticul cauzei care a produs hipopotasemia.

Alcaloza cu hipopotasemie apare în: vărsături persistente, abuz cronic de laxative, exces de mineralocorticoizi și după diuretice saluretice. Hipocloremia apare cînd pierderile sînt digestive superioare. Clorul urinar este scăzut (mai puțin de 10 mEq/l), urina este alcalină sau „paradoxal acidă“, dacă secreția de ioni de hidrogen predomină. Concentrația sodiului urinar este mare (40—80 mEq/l), datorită bicarbonaturiei, chiar în prezența depleției de volum.

Acidoza metabolică cu hipopotasemie apare în: diarei cronice sau acute severe, acidoza diabetică, acidoza tubulară renală, administrarea cronică de acetazolamidă, ureterosigmoidostomie sau anastomoza ileourinară. Hipercloremia cu hipopotasemie sugerează acidoza tubulară renală sau un consum cronic de acetazol, amidă.

Determinarea K urinar este utilă în diagnosticul etiologic al hipopotasemiei. Potasiul urinar scăzut (sub 20 mEq/l) arată pierderi mai prelungite (de cel puțin cîteva săptămîni) și de origine extrarenală. Pierderile de potasiu prin rinichi (abuz de diuretice, hiperaldosteronism primitiv și acidoza tubulară renală) determină concentrații urinare de potasiu peste 20 mEq/l. Uneori, în tratamentul intensiv cu diuretice crește absorbția de potasiu distal de locul de acțiune al diureticului. În această situație cantitatea de potasiu urinar va fi sub 20 mEq/l.

În încheiere, amintim alte două modificări care însoțesc nefropatia prin hipopotasemie: hipofosfatemia, prin pierdere renală de fosfați, și hipomagneziemia.

Tratamentul în NK vizează refacerea stocului de K total. Aceasta se obține prin administrarea unui supliment de K, care trebuie continuată pînă cînd potasemia revine la normal și pînă ce o alimentație naturală cu o cantitate adecvată de potasiu este posibilă. Administrarea suplimentului de potasiu devine continuă cînd cauza care a produs deficitul nu poate fi înlăturată.

Administrarea per os sub forma de clorură de potasiu sol. 10%, în mîncare sau în sucuri de fructe, este preferabilă. Doza inițială este de 120 mEq. Dacă potasiul seric este mai mic de 2,5 mEq, această doză se repetă după 4 ore. Dacă potasemia crește, se suplimentează dieta cu o cantitate de potasiu de 80—120 mEq/zi. În prezența unei insuficiențe renale prima doză de potasiu nu trebuie să depășească 80 mEq; ulterior doza zilnică va fi de circa 30—40 mEq/zi.

Pe cale iv. se prescriu 10 mEq de potasiu/oră, maximum 30 mEq/zi. La bolnavii cu filtrarea glomerulară sub 10 ml/minut, potasiul nu se administrează i.v.

21

LITIAZA RENALĂ

Litiaza renală este cunoscută din antichitate (calculi depistați în mumiile egiptene) și s-a impus preocupărilor umane de multă vreme (litotomiștii ambulanți ai Evului Mediu), datorită frecvenței, dar mai ales disconfortului sau complicațiilor pe care le generează.

În țările dezvoltate înregistrează proporția de aproximativ 0,1%, dar mulți pacienți rămîn probabil necunoscuți, de vreme ce, în statisticile de necropsie, litiaza renală atinge proporția de 1,12%, iar în Australia și Noua Zeelandă unul din 10 bărbați a avut cel puțin un calcul urinar pînă la vîrsta de 60 de ani.

Frecvența litiazei crește cu vîrsta, la subiecții peste 65 de ani ajungînd pînă la 6%.

Dacă pînă nu demult, litiaza era mai des întîlnită la bărbați, în ultimul timp se asistă la o creștere a frecvenței la femei.

Litiaza are o distribuție geografică încă insuficient explicată, fiind endemică în Orientul Mijlociu, Asia de Sud-Est, S.U.A., India și practic necunoscută în alte părți (Africa tropicală sudică). Mediul înconjurător intervine în mod categoric în geneza calculilor, prin expuneri prelungite la atmosferă caldă și uscată, care favorizează deshidratarea, iar factorii alimentari, de viață, cu deosebire privațiunile, denutriția, stările de încordare și stres generate de războaie au determinat adevărate valuri epidemice de litiază renală.

Litiaza este mai frecventă în mediul urban decît în cel rural și în profesiunile cu activitate predominant sedentară.

Creșterea standardului de viață, consumul ridicat de carne, lapte, derivate de lapte, reprezintă o altă cauză importantă de litogeneză, făcînd din litiaza renală o boală a excesului proteic, a abuzului alimentar, a prea bunei stări. Într-un fel, bolnavul își face calculul cu dinții!

Influența apei de băut în geneza calculilor nu este foarte clară, dar unele colectivități umane care beau apă distilată marină nu fac această boală (Indiile vestice).

Litiaza este rezultanta acțiunii intricate a numeroși factori, denumiți adesea și factori de risc, care intervin în pondere variabilă de la bolnav la bolnav și în mod gradat. Un model al formării calculilor prin interacțiunea acestor factori este prezentat în fig. 21.1. Unii din factori sînt condiționați genetic, ceea ce-i conferă caracterul de boală litogenă, de diateză precipitantă urinară, nu rareori asociată altor concreții calculoase în alte organe (căi biliare, pancreas, glanda salivară, plămîni, vene).

Etio-patogenie. Fiziopatologie. Cu toate cercetările numeroase întreprinse și imensa experiență clinică acumulată, mecanismul formării calculilor nu este încă pe deplin cunoscut. S-ar putea chiar să nu fie un singur mecanism, ci un complex de factori care concură conjugat la formarea concrețiunilor. Se înțelege că în această discuție nu intră calculii care se formează într-o cavitate cu urină stagnantă infectată, al căror mecanism este pur local, ci numai calculii care apar într-un aparat urinar aparent normal morfofuncțional și cu urină sterilă — așa numita litiază renală de organism.

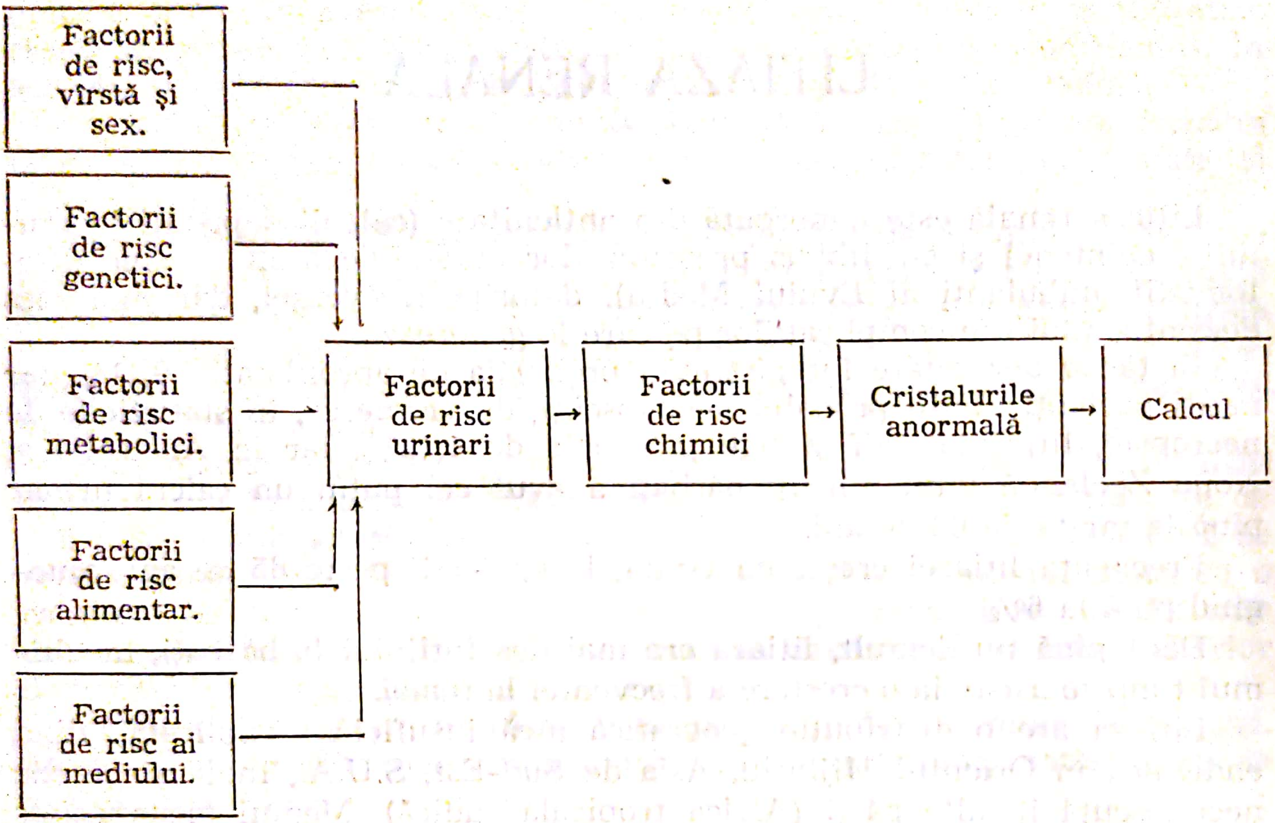

Factorii de risc, vîrstă și sex.
Factorii de risc genetici.
Factorii de risc metabolici.
Factorii de risc alimentar.
Factorii de risc ai mediului.
Factorii de risc urinari
Factorii de risc chimici
Cristalurile anormală
Calcul

Fig. 21.1. Modelul general al formării calculilor renali (din Urinary Calculous disease — J. E. Wickham).

Există numeroase, prea numeroase, teorii, care caută să explice litogeneza, dar nu toate sînt satisfăcătoare și nici măcar concordante; de circa 100 ani două teorii mai importante stau față în față: teoria cristalizării (calculii se formează prin cristalizare într-o soluție suprasaturată) și teoria coloidală sau a matricei (sărurile urinare se depun pe substanțe organice eliminate de rinichi, ce ar constitui matricea calculului).

Unele fapte sînt sigure și anume:

— Urina este o soluție suprasaturată metastabilă de cristaloizi și alte substanțe, rezultat final al unei funcții unice în organismul uman, funcția de concentrare a rinichiului.

— Cristalizarea substanțelor dizolvate în urină are loc la nivelul tubului contort distal. Microcristalele nu sînt vizibile decît în lumină polarizată. Ulterior, prin agregare ele devin macrocristale, detectabile în urină prin examen microscopic obișnuit. În anumite condiții, aceste macrocristale continuă să se agrege, transformîndu-se în microcalculi vizibili cu ochiul liber.

În stadiul intranefronal, nu există nici o manifestare clinică. Un cercetător a analizat 100 de rinichi extirpați pentru diferite cauze, cu excepția litiazei: toți conțineau microcristale intratubulare.

Deducem deci că procesul de cristalizare urinară este un fenomen obișnuit, pentru trecerea la litiază macroscopică fiind necesare alte condiții.

— Cea mai mare parte din calculi, peste 90%, au în structura lor calciu și cei mai mulți oxalat (60—75%); jumătate din ei conțin calciu oxalat+fosfat, un sfert fosfat de calciu și 13% oxalat izolat. Doar 6% sînt formați din acid uric și 1% din cistină.

Rezultă din aceste date, că trebuie acordată atenție deosebită metabolismului calciului, pentru a vedea dacă pacientul respectiv nu are prea mult Ca^{++} sau nu îl elimină excesiv.

— Urina normală conține factori care favorizează solubilizarea constituenților urinari, factori care favorizează precipitarea lor și alții care antagonizează pe cei solubilizanți. Asemenea substanțe inhibitoare, cum sînt printre altele magneziul, citratul, pirofosfatul și mucopolizaharizii acizi se opun cristalizării și agregării sărurilor eliminate prin urină.

Din modul cum aceștia intervin, în funcție de diversele stări, urina își menține în soluție constituenții fără tendință la precipitare, deci urina poate fi bună (nu calcifică un cartilaj rahitic — evil urine), sau urina este rea (devil urine — calcifică cartilajul rahitic), constituind mediu bun de cristalizare.

Se înțelege deci de ce urina, care este o soluție apoasă cristaloidă, nu se supune legilor pur fizice ale cristalizării în apă, conform cărora cristalul apare numai cînd asupra produsului de solubilitate, definit prin concentrația maximă a sării care cristalizează, acționează un factor favorizant cunoscut ca produs de formație.

Din cele expuse rezultă existența unui complex de factori fizici, chimici, metabolici, anatomici, bacteriologici (probabil și alții), care contribuie la formarea calculilor renali. Delimitarea lor așa de categorică s-a făcut mai mult în scop de prezentare, pentru că mecanismul lor de acțiune se intrică; de pildă, un factor metabolic, hiperparatiroidismul, acționează prin creșterea concentrației calcice în urină, factor fizic. Vom enumera pe scurt factorii probabili de litogeneză:

Factorii fizici: a) *Deshidratarea* realizează oligurie relativă cronică, indiferent de mecanismul bilanțului hidric negativ (aport diminuat, pierderi apoase crescute — transpirație, poliurie naturală sau indusă farmacodinamic, diarei cronice — sau combinarea lor). Prin opoziție, bolnavii cu poliurie persistentă, ca și cei suferinzi de diabet insipid, nu fac niciodată litiază.

b) *Creșterea concentrației sărurilor urinare* dincolo de punctul de saturație, așa cum se observă în hipercalciurie, hiperuricurie, cistinurie și hiperoxalurie. Deși s-a incriminat alimentația sărată ca factor favorizant al litiazei, rolul sodiului rămîne controversat, deoarece unele populații care au concentrație urinară mare de Na^{+} nu fac calculi renali (Bantu).

c) *Variațiile excesive ale pH-ului urinar* în ambele sensuri, provocate de: acidoza tubulară renală, disfuncția tubulară de tip Henneman, abuzul de inhibitoare ale anhidrazei carbonice, infecțiile cu germeni care secretă urează, diareea cronică, derivațiile ileale la piele etc.

d) *Propensitatea de cristalizare a urinii* (C_p) este definită prin formula în care factorii de la numărătorul fracției favorizează precipitarea constituenților urinari, cei de la numitor inhibînd-o:

$$C_p = \frac{(Ca^{++})\,(Mg^{++})\,(\text{ac. uric})\,(\text{cistină})\,(\text{infecție})}{(Mg^{++})\,(K^{+})\,(\text{citrați})(\text{pirofosfați})}$$

e) Efectul *salting out:* prezența unui cristal sau element de nucleație în urină atrage precipitarea altei sări din soluție la concentrații inferioare.

Factorii chimici: solubilitatea scăzută a unor constituenți urinari (oxalat, acid uric etc.).

Factorii metabolici: hiperparatiroidismul, guta, cistinuria, sarcoidoza, hiperoxaluria primară.

Factorii anatomici: litiaza urinară secundară uropatiilor obstructive este bine cunoscută, iar rolul stazei urinare în litogeneză este de asemenea unanim acceptat. Nu mai surprinde deci pe nimeni că în reziduul infectat al unui adenom prostatic apare un calcul amoniacomagnezian sau că într-o pungă hidronefrotică se constituie o litiază prizonieră.

Probabil însă că tulburări de drenaj al urinii survin și în litiazele sterile, deoarece se operează foarte mulți calculi cu bazinet mic, bazinet intrarenal, compresii vasculare pielice etc. Între factorii anatomici care favorizează formarea calculilor renali includem, deci, pe cei congenitali sau cîștigați care alterează drenajul urinii (caliectazie, hidronefroze, hidroureter, rinichi în potcoavă, rinichi fuzionat, rinichi în burete), calcificări în parenchimul renal (nefrocalcinoza), plăci Randall, corpusculi Carr și depunerile de material calculogenic în parenchimul renal.

Factorii bacteriologici, intervin atît prin germenii care secretă urează generatoare de amoniac (calculi amoniaco-magnezieni), cît și prin procesul supurativ propriu-zis, care furnizează material organic drept prim nucleu de precipitare cristalină sau de stimul pentru trecerea componentei proteice normale a urinii din faza de sol în faza de gel. Analiza bacteriologică a calculului poate arăta germenul cauzal în nucleul inițial de precipitare, nu numai în straturile periferice.

Cu toate cele semnalate, la majoritatea calculilor întîlniți în clinică nu întîlnim nici hipercalciurie, nici infecție, nici vreo maladie metabolică. În schimb, mulți gutoși nu fac calculi și tot așa de mulți pielonefritici! Vom încerca să analizăm unii dintre factorii care pot aduce unele explicații:

Matricea organică a calculului. Cercetări clinice și experimentale au demonstrat că toți calculii, indiferent de compoziția chimică, chiar cei puri de cistină, xantină sau acid uric, au un element structural comun, reprezentat de o matrice centrală de natură proteică (amestec de proteine serice și mucoproteine). Aproximativ 85% din această matrice este puternic antigenică, poate fi detectată antigenic în urina bolnavilor calculoși, fiind absentă la cei normali, și a fost denumită matricea A, restul de matrice fiind etichetată ca matrice B (Boyce).

Avînd aceeași structură în toți calculii, matricea A a fost socotită ca elementul central al precipitării, precursorul ce inițiază apariția în urină a primului nucleu de cristalizare, care ulterior crește prin apariții succesive de cristale de fosfat de calciu sub formă de hidroxiapatită etc.

Există cel puțin 8 precursori, ca: uromucoidul, acidul sialic (metabolizat de o sialidază-N-acetil-neuraminadază) etc.

Teoria matriceală nu este pe deplin acceptată, deoarece cristalizarea poate începe și fără nici un nucleu organic.

Hiperparatiroidismul primar. Excesul circulant de parathormon determină hipercalciurie, posibil și hipercalcemie prin creșterea reabsorbției tubulare de calciu, precum și hiperfosfaturie și hiperbicarbonaturie, ceea ce ar trebui să antreneze litogeneză. Cu toate acestea, sub 4% dintre bolnavii litiazici prezintă sindromul hiperfuncției paratiroidiene care să necesite explorarea cervicală chirurgicală.

Probabil că datorită senzației de sete pe care o au bolnavii cu hipercalcemie, ingestia hidrică crește, antrenînd poliurie consecutivă, care previne aglomerarea cristalină.

Hiperparatiroidismul asimpatomatic este însă mai frecvent decît se crede și va fi considerat ca atare ori de cîte ori calcemia pe nemîncate depășește 10,3 mg% și hipofosfatemia scade sub 2,8 mg%. Dintre manifestările sale clinice, este de reținut triada osteopatie+ulcer peptic+nefrolitiază. Căutarea sa prin determinarea rutinieră a calciului trebuie efectuată sistematic la toți bolnavii cu hipercalciurie și în special la cei cu recidive calculoase și la cei cu calculi puri de fosfat de calciu.

Hipercalciuria reprezintă un factor de risc important pentru formarea calculilor mai ales oxalatici (litiaza oxalică este însoțită în circa 40% din cazuri de o hipercalciurie).

Hipercalciuria are trei mecanisme fiziopatologice distincte:

1. Absorbția excesivă a calciului în intestin cu hipercalcemie consecutivă, care suprimă funcția paratiroidelor; aportul de calciu la rinichi este astfel mărit și are ca urmare hipercalciuria (hipercalciuria de absorbție) (fig. 21.2).

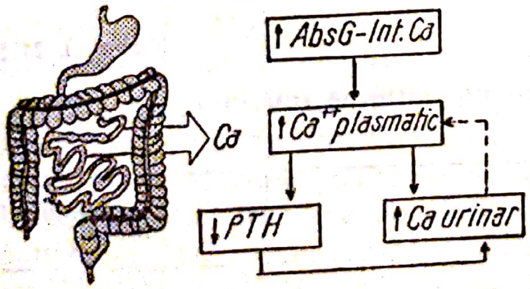


Fig. 21.2. Hipercalciuria de absorbție (3).

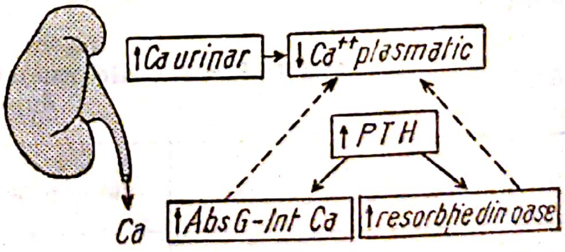


Fig. 21.3. Hipercalciuria renală (3).

2. Incapacitatea rinichiului de a regla corect resorbția calciului în tubul distal *(renal leak)* (hipercalciurie renală). Pierderea renală de calciu determină hipercalciurie și deci scăderea calciului plasmatic, care stimulează paratiroida și duce la hiperparatiroidism secundar cu resorbție

intestinală crescută de calciu şi mobilizare mărită de calciu din schelet (fig. 21.3).

3. Hiperparatiroidismul primar în care parathormonul stimulează mobilizarea calciului din oase şi creşte resorbţia intestinală de calciu şi influenţează resorbţia de calciu în tubul distal; rezultatul este hipercalcemie cu hipercalciurie (hipercalciurie de resorbţie) (fig. 21.4). Hiperparatiroidismul poate fi şi normocalcemic şi trebuie căutat la toţi bolnavii cu litiază renală recidivantă. Circa 85% din bolnavii cu hiperparatiroidism au calculi renali. Dacă 90% din hipercalciurii se încadrează într-unul din mecanismele menţionate, mai rămîn însă circa 10% cu mecanism de producere neprecizat, etichetate hipercalciurii idiopatice.

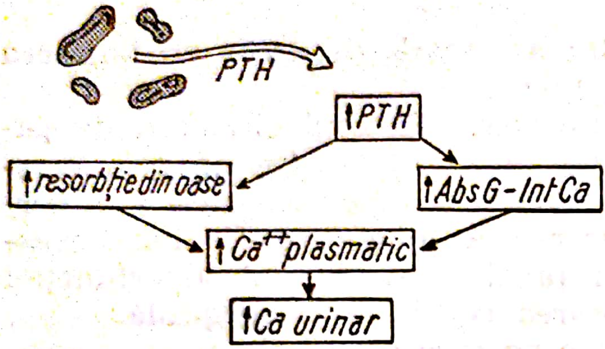


Fig. 21.4. Hipercalciuria de resorbţie (3).

Diferenţierea formelor de hipercalciurie, importantă pentru tratament se face sau cu testul de 3 zile propus de Schmidt-Gayk sau cu testul mai scurt după Pak, modificat de Hesse, în care se procedează astfel: pacientul colectează pe nemîncate dimineaţa urina din 2 ore, se administrează *per os*, 1 000 mg calciu şi se colectează apoi urina din 4 ore; în ambele urini se determină raportul calciu/creatinină (mg/mg). În forma absorbtivă raportul este mai crescut atît înainte cît şi după încărcarea cu calciu faţă de normal. În forma resorbtivă a hiperparatiroidismului, raportul înainte de încărcare depăşeşte în valoare pe cel din forma de absorbţie (vezi tabelul 21.1).

Tabelul 21.1

Valori indicative ale raportului calciu/creatinină (mg/mg) după Hesse

	Subiecţi normali	Hiperabsorbţie	Hiperparatiroidism primar
Înaintea administrării de Ca	0,035±0,017	0,078±0,021	0,16±0,08
După administrarea de Ca	0,122±0,059	0,237±0,076	0,29±0,15

Există şi o hipofosfatemie idiopatică, neexplicată, care determină hipercalciurie şi stimulează creşterea secreţiei renale de 1,25-dihidroxicolecalciferol, care va mări resorbţia intestinală de calciu (Johnson, *Fundamentals of Urology*).

Tulburările metabolismului calcic, sursă posibilă de calculi renali, trebuie căutate și în alte stări, cum sînt: intoxicația cu vitamina D, acidoza tubulară renală, sarcoidoza, neoplasme, sindromul alcalin al marilor băutori de lapte, imobilizări prelungite (care duc la mobilizare calcică osoasă), rinichiul în burete, hipertiroidism, calciterapia excesivă.

Hiperoxaluria. Oxalatul se găsește în constituția a 60—70% din toți calculii renali. Este relativ insolubil în urină, iar modificările spontane sau induse ale pH urinar, nu-i modifică această solubilitate.

Concentrația urinară de oxalat este moderat crescută la bolnavii litiazici (nu normală, cum s-a crezut pînă nu demult) și foarte crescută în caz de hiperoxalurie primară sau secundară (de la 15—40 mg/24 de ore, cît este normală la adult, la 200—400 mg/24 de ore).

Hiperoxaluria primară este o afecțiune foarte rară cu caracter familial și se caracterizează printr-o tulburare genetică a metabolismului glioxalic (deficit de alfa-cetoglutarat glioxilat carbogliază), cu transmisie autosomal-recesivă, în care se elimină în urină mari cantități de acid oxalic, glicolic și glioxalic (aciduria glicolică tip I).

Williams a descris recent și tipul II, numit aciduria L-glicerică, în care se elimină mult acid oxalic și L-gliceric, rezultînd din metabolismul defectuos al hidroxipiruvatului (deficit de D-glicericdehidrogeneză). Netratată, hiperoxaluria primară conduce la nefrocalcinoză, insuficiență renală și oxaloză (depuneri extrarenale de oxalat de calciu).

Hiperoxaluria secundară survine după ingestia maximă de oxalat de calciu sau precursori de oxalat, în intoxicația cu etilenglicol și metoxifluran, în deficiența piridoxinei și chiar după administrările abuzive de vitamină C.

Cantitatea de oxalat eliminată urinar provine în 4—10% din oxalații alimentari, în 50—60% este de origine endogenă (metabolismul glicocolului) și în 30—40% din degradarea acidului ascorbic.

Participarea acidului oxalic alimentar în edificarea calculilor oxalici este așadar exagerată, astfel că restricția impusă pentru roșii, spanac, ceai etc. nu influențează semnificativ hiperoxaluria, mai ales că oxalatul din acestea este insolubil în intestin.

În tabelul 21.2 sînt prezentate după R. Hautmann principalele mecanisme și cauze posibile ale hiperoxaluriei.

Din toate acestea un loc mai important îl ocupă resorbția crescută intestinală de oxalat, întîlnită în numeroase afecțiuni gastro-intestinale în care steatoreea este adesea prezentă: Sprue, insuficiență pancreatică, boala Crohn, rectocolita ulceroasă, hepatopatii cronice, rezecții de ileon sau colon. În intestin partea cea mai importantă din ionii de oxalat proveniți din oxalatul alimentar sînt fixați de ionii de calciu din intestin sub formă de oxalat de calciu insolubil, fapt care reduce resorbția oxalatului și totodată și importanța oxalatului alimentar în regimul dietetic și profilaxia litiazei oxalice. Concentrația ionilor de calciu din intestin are deci un rol însemnat în resorbția oxalatului: creșterea concentrației de ioni de calciu scade resorbția oxalatului, pe cînd scăderea concentrației crește resorbția oxalatului. Rezultă deci că administrarea orală de calciu poate scădea mult resorbția oxalatului în intestin. În steatoree, prin formarea de săpunuri de calciu concentrația ionilor de calciu scade și permite o resorbție crescută de oxalat. Creșterea eliminării intesti-

Tabelul 21.2

Mecanisme şi cauze ale hiperoxaluriei (3)

1. Producţie crescută endogenă de oxalat
   Deficit de piridoxină
   Hiperoxalurie primară, tip. I şi II
   Aport de precursori ai oxalatului:
      Etilenglicol, dietilenglicol
      Metoxifluran
      Acid ascorbic (?)
      Xilit
      Acid glutamic
      Glicerină
      Acid acetilsalicilic
      Hidroxiprolină (?)
      Aspergiloză
2. Aport crescut de oxalat exogen
   Introducerea masivă de oxalat cu alimentaţia (intoxicare cu oxalat)
   Resorbţie crescută de oxalat în intestin
3. Alimentaţie deficitară
   Calciu
   Piridoxină
   Tiamină (?)

nale de acizi biliari măreşte permeabilitatea mucoasei colonice, care permite o resorbţie crescută de oxalat. Rata resorbţiei intestinale de oxalat este la bolnavii cu litiază oxalică de 2—3 ori mai mare decît la normali.

Prezenţa cristalelor de oxalat de calciu în urină nu are semnificaţie particulară, fiind semnalată atît în urina normală, cît şi la litiazici.

Depistarea oxaluriei capătă însă importanţă şi prin faptul că însoţeşte deseori hipercalciuria, deci, prin efectul de *salting-out*, poate induce aglomerarea cristalelor.

Cu excepţia bolnavilor cu malabsorbţie (b. Crohn, rezecţii de ileon) la care hiperoxaluria este prezentă în 70% din cazuri, se pare că eliminarea de acid oxalic la bolnavii cu litiază oxalică nu este mai crescută ca la subiecţii normali, astfel că recent se consideră că hiperoxaluria ar avea un rol puţin important în geneza calculilor oxalici.

Hiperuricuria se întîlneşte la aproximativ 25% dintre bolnavii cu gută datorită scăderii secreţiei tubulare de acid uric (hiperuricurie primară); ea poate fi şi secundară destrucţiilor importante de nucleoproteine, aşa cum se observă în leucemii, limfoame, tumori iradiate. Nu duce obligatoriu la formarea de calculi urici decît dacă urina este foarte acidă. Inversul este de asemenea posibil, în sensul că bolnavii cu litiază urică nu prezintă hiperuricurie şi nici măcar hiperuricemie (6,5 mg%), dar şi ei au un pH urinar sub 5,5. Prin efectul de *salting-out*, hiperuricuria se întîlneşte şi la bolnavii cu calculi calcici sau oxalici. La bolnavii cu calculi de oxalaţi creşterea concentraţiei de acid uric în ser şi/sau în urină este întîlnită relativ frecvent.

Pentru detectarea unor tulburări latente în metabolismul acidului uric se poate folosi testul de încărcare cu purină: se administrează 2 g baze purinice (1 g guanină+1 g adenină) şi se determină timp de 2 zile acidul uric în ser şi urină. La normali concentraţia de acid uric în ser şi urină ajunge în ziua a 2-a la normal pe cînd la litiazici ea rămîne crescută un timp mai îndelungat (Schneeberger și colab.).

Hiperfosfaturia (eliminare de fosfat peste 1 200 mg/zi) este inconstantă și de importanță mai redusă. Ea apare în diverse boli: hiperparatiroidism primar, hipertiroidism, acromegalie, tubulopatii renale (acidoză tubulară, pielonefrită, diabet fosfatic, intoxicație cu vitamină D_3) și se datorește unor modificări metabolice sau unor tulburări locale renale. Hiperfosfatemia nu este însoțită obligatoriu de hiperfosfaturie și nu constituie un factor de risc important pentru o litiază renală.

Cistinuria. În mod normal se excretă în urină aproximativ 300 mg cistină în 24 de ore, solubilă la pH între 4,5—7, împreună cu alți aminoacizi dibazici (lizină, arginină, ornitină), fiind însă cel mai greu solubilă dintre aceștia. Există însă așa-numita cistinurie familială, cu transmitere autosomal-recesivă, în care homozigoții excretă cantități mari de cistină, 500—2 000 mg/24 de ore, insolubilă la asemenea concentrații. Tulburarea își are sediul în teritoriul tubular și constă într-o modificare a retroresorbției de acizi dibazici. Calculii de cistină se impregnează des cu fosfați, calciu și oxalați, se întîlnesc mai frecvent la nou-născuți și copii; sînt favorizați de unele maladii intestinale și defecte de reabsorbție renală tubulară.

Xantinuria este o maladie ereditară rară, rezultat al deficitului de xantinoxidază, care are drept rezultat oprirea degradării metabolice a xantinei și hipoxantinei în acid uric. În consecință, nivelul lor sanguin crește, de asemenea eliminarea urinară, dar hipoxantina este foarte solubilă (de 30 de ori mai mult decît xantina), astfel că nu formează calculi, în timp ce xantinuria de 160—700 mg/24 de ore duce la apariția calculilor.

Tulburările pH urinar. Am amintit deja riscul pH urinar prea acid (sub 5,5) pentru precipitarea cristalelor de acid uric și xantină, tulburare care se întîlnește în pierderile cronice de bicarbonat, combinate cu deshidratare (diaree cronică, ileostomie) și defectele tubulare de amoniogeneză.

Predispuși la calculogeneză sînt și bolnavii cu acidoză tubulară renală care dezvoltă acidoză sanguină cu urină alcalină. Acidoza tubulară distală congenitală favorizează litiaza fosfo-calcică ca și cea secundară, observată uneori în pielonefrită și predispune la litiază fosfo-amoniaco-magneziană. O implicație terapeutică este aceea că atunci cînd acidoza renală tubulară nu este diagnosticată încercarea de a scădea pH-ul urinar cu substanțe acidifiante agravează acidoza metabolică preexistentă. Cei tratați un timp îndelungat cu acetazolamidă pentru glaucom (inhibant de anhidrază carbonică) și bolnavii infectați cu *B. proteus*, care produc mult amoniac prin clivarea ureei de către ureaza bacteriană, au de asemenea condiții care favorizează o litiază fosfo-calcică sau amoniaco-magneziană.

Urină alcalină au și bolnavii cu ulcere peptice, tratați cu doze mari de alcaline și marii băutori de lapte care dezvoltă un sindrom foarte asemănător hiperparatiroidismului secundar insuficienței renale *(milk-alcali syndrome)*. Și în hiperparatiroidismul primar apar eliminări crescute de fosfați și bicarbonați care alcalinizează urina.

În categoria litiazelor cu pH urinar alcalin se includ și bolnavii imobilizați prelungit, cu infecții urinare (fracturi, vezică medulară etc.), la calculogeneză contribuind aici decubitusul, deshidratarea și hipercalciuria.

Substanțele solubilizante urinare. Una dintre teoriile litogenezei afirmă că, chiar în soluție supraconcentrată, nu are loc precipitarea atîta vreme cît în urină se găsesc anumite substanțe cu acțiune solubilizantă. Dintre acestea menționăm citrații, pirofosfații, magneziul, sodiul etc.

Citrații. O parte din calciul sanguin ionizat este legat cu citrați într-o formă foarte solubilă. Deficitul de citrați favorizează prin urmare precipitarea calcică.

Concentrația urinară de citrat scade în infecțiile urinare cu germeni care produc urează și în tratamentul cu acetazolamidă. Ea este de obicei scăzută la bolnavii cu litiază oxalică.

Pirofosfații. Din metabolismul ortofosfaților rezultă un produs cu acțiune solubilizantă în urină numit pirofosfat. Administrarea orală de ortofosfați îi crește concentrația urinară, dieta săracă în fosfați sau blocarea în intestin a fosfaților prin administrarea de hidroxid de aluminiu o scade. Are efect antilitogen controversat, deși *in vitro* transformă o urină „rea“ într-una „bună“

Magneziul este considerat ca solubilizant pentru fosfatul alcalin de calciu și oxalatul de calciu. Raportul Mg^{++}/Ca^{++} ar avea importanță pentru etiologia calculilor. Acetazolamida scade acest raport și favorizează hipercalciuria, în timp ce tiazidele îl cresc, avînd acțiune preventivă (Lange). Acțiune solubilizantă asupra calciului urinar au și zincul și manganul.

Sodiul are rol controversat. Sodiul urinar ar intra în competiție cu calciul în formarea hidroxiapatitei, fiind mai solubil.

Alte substanțe cu acțiune solubilizantă asupra sărurilor urinare sînt glucuronizii, mucopolizaharizii acizi, acizii organici, aminoacizii, unii coloizi, unele peptide.

Opuse lor sînt substanțele antisolubilizante, care deci favorizează litogeneza, între care enumerăm aluminiul, fierul trivalent (care blochează pirofosfații) și siliconul.

Calculii provocați de tratament (iatrogeni). Administrarea în cantități mari și vreme îndelungată a unor droguri și substanțe poate avea ca efect nedorit apariția unei litiaze renale; astfel: acetazolamida formează calculi de fosfat de calciu și oxalat de calciu, trisilicatul de magneziu — calculi de silicat, hidroxidul de aluminiu — calculi calcici, vitamina C — calculi de oxalat, ortofosfații pe cale orală — calculi de fosfat de calciu amoniaco-magnezieni, alopurinolul — calculi de xantină.

Rezultă deci că, pentru formarea unui calcul, este necesară întrunirea unui complex de factori care să acționeze conjugat, unii cu rol cauzal, alții favorizanți. Între aceștia două sînt elementele fundamentale: hiperconcentrația în urină a unei substanțe cristaloide, favorizată metabolic, mecanic, prin oligurie, infecție etc. și un nucleu de cristalizare (placă Randall, corpusculi Carr) sau matrice organică (mucoproteine, complexe antigen-anticorp insolubile, bacterii etc.).

Litogeneza este, deci, un proces multifactorial și analizarea atentă a factorilor cauzali și favorizanți are o importanță de prim ordin pentru profilaxie și tratament.

Principalii factori patogenetici ai litiazei prezentaţi mai sus pot fi schematic împărţiţi în factori prerenali (exogeni şi endogeni), renali şi postrenali (tabelul 21.3).

Tabelul 21.3

Principalii factori patogenetici ai litiazei renale

Factori prerenali exogeni	Bilanţ negativ de lichide, alimentaţie unilaterală cu exces de alimente litogene, supradozaj de vitamină D, tratamente iatrogene
Factori prerenali endogeni	Hiperparatiroidism primar, hiperuricemie, hiperoxalurie primară, hipercalciurie intestinală, imobilizare
Factori renali	Acidoză tubulară, cistinurie, hipercalciurie renală, hiperuricurie
Factori postrenali	Tulburare a fluxului urinar (stază), infecţie urinară

Cum mecanismul de acţiune este cunoscut numai pentru unii factori, rezultă că pe lîngă intervenţia directă pe aceştia sînt necesare şi măsuri profilactice şi terapeutice nespecifice, cu atît mai necesare cu cît mai mulţi factori pot interveni concomitent în producerea unor calculi.

Formarea propriu-zisă a calculului este rezultatul unor procese fizico-chimice în mare parte cunoscute — în special pentru calculii de oxalat de calciu — ce se desfăşoară gradat.

În mod normal substanţele litogene mai obişnuite (calciu, oxalat, urat, fosfat) se găsesc în stare solvită, urina fiind o soluţie subsaturată. În anumite condiţii, ce ţin de concentrarea sărurilor şi de pH, urina poate deveni o soluţie suprasaturată, labilă (instabilă) sau metastabilă, şi în ea are loc constituirea spontană a nucleului de cristalizare, trecîndu-se astfel din faza de soluţie în faza cristalină.

În această nouă fază au loc trei procese: 1) formarea nucleului unui cristal (nucleaţie), 2) creşterea nucleului cu apariţia de cristali şi 3) agregarea acestora în conglomerate cristaline mai mari, care în final duc la constituirea calculului.

În starea de suprasaturaţie instabilă, în care concentraţia substanţelor litogene depăşeşte un anumit nivel, formarea de cristale are loc spontan, pe cînd în starea de saturaţie metastabilă cristalele nu se pot forma, dar dacă un nucleu de cristal este deja prezent, se poate produce o creştere a cristalului.

S-a susţinut că procesul de nucleaţie se poate desfăşura fie în urina liberă intranefronic, respectiv în sistemul pielocaliceal *(free particle mechanismus)*, fie în peretele nefronului, respectiv în interstiţiul sistemului pielocaliceal *(fixed partiale mechanismus)*. Localizarea intranefronică sau interstiţială este însă greu de stabilit. Numeroase observaţii au arătat că depunerile de calciu sporesc progresiv dinspre corticală spre medulară, cu maximum la nivelul papilei, unde a fost pusă în evidenţă o suprasaturare excesivă de calciu şi oxalat (Haufmann ş.a., 1980), majoritatea autorilor fiind de părere că depunerile intranefronice de calciu ajung în interstițiu.

Pentru formarea cristalelor în urina liberă *(free partiale mechanismus)* argumentele sînt puțin consistente, majoritatea datelor pledînd pentru al doilea mecanism. Printre acestea se înscrie punerea în evidență a plăcilor Randall care sînt cristale de oxalat de calciu subepiteliale care, prin eroziunea epiteliului, ajung în tubii colectori, în canalele Bellini sau în bazinet. Cristalele (în special cele de oxalat de calciu) formate interstițial au suficient timp pentru a crește și odată ajunse și rămase în canalele colectoare, respectiv în bazinet, pot, în condițiile unei suprasaturări a urinei, crește mai departe și conglomera, pînă la formarea calculului propriu-zis.

Caracterele fizico-chimice ale calculilor. În imensa lor majoritate, calculii conțin calciu. Din punct de vedere mineralogic, corespondența diverșilor constituenți este următoarea (Gebhardt):

Oxalat de calciu	
Oxalat de calciu monohidrat	=Whewellit $Ca(COO)_2 \cdot H_2O$
Oxalat de calciu dihidrat	=Whedellit $Ca(COO)_2 \cdot 2H_2O$
Fosfat de calciu	
Fosfat alcalin de calciu	=Hidroxil apatită $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$
Carbonat de calciu	=Carbonat apatită $Ca_{10}(PO_4CO_3)_6(OHCO_3)_2$
Hidrofosfat de calciu	=Brushit $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$
Fosfat tricalcic	=Whitleckit $Ca_3(PO_4)_2$
Ortofosfat de calciu	$=Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot 5H_2O$
Fosfat de magneziu	
Fosfat amoniaco-magnezian	=Struvit $MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$
Fosfat de magneziu	=Newberyit $MgHPO_4 \cdot 3H_2O$
Bobierrit	$=Mg_3(PO_4)_2 \cdot 8H_2O$
Acidul uric și sărurile lui	
Acid uric	$=C_5H_4N_4O_3$
Acid uric dihidrat	$=C_5H_4N_4O_3 \cdot 2H_2O$

Urat amoniaco-hidrogenat $=NH_4C_5H_3N_4O_3$
Urat de sodiu hidrogenat monohidrat $=NaC_5H_3N_4O_3—H_2O$

Componente rare

Cistina $=S[CN_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH]_2$
Hopeita $=Zn_3(PO_4)_2 \cdot 4H_2O$
Humboldtin $=Fe(COO_2) \cdot 2H_2O$

Deoarece compoziţia calculului este importantă pentru stabilirea eventuală a etiologiei cu implicaţiile terapeutice corespunzătoare, calculii eliminaţi sau extraşi operator vor fi analizaţi minuţios, calitativ şi cantitativ, preferabil în difracţie cu raze X, insistîndu-se asupra centrului calculului.

În principiu, în jurul nucleului central de cristalizare (coloid sau cristaloid) se depune radiar reţeaua fibrilară de mucoproteine, care se încarcă cu cristale de apatită, oxalat etc.

Calculii de fosfat de calciu (frecvent combinaţi cu struvită) sînt galbeni-negricioşi, friabili sau duri, laminaţi pe secţiune, des coraliformi, radioopaci.

Calculii de struvită sînt gălbui, friabili, radioopaci mai puţin intens, cu structură laminară cînd conţin şi fosfat sau oxalat de calciu. Ei sînt adesea ramificaţi, coraliformi. Formarea lor este frecvent consecinţa unei infecţii cu bacterii generatoare de urează *(B. proteus)*, care degradează ureea pentru obţinerea de energie şi produc astfel o creştere a pH urinar peste 7 care favorizează precipitarea fosfaţilor.

Calculii de oxalat de calciu sînt duri, rugoşi, negricioşi, uneori cu aspect de mură, radioopaci.

Calculii de cistină sînt netezi, gălbui sau brun-gălbui, ceroşi, cu densitate mică la razele X (devin mai vizibili cînd conţin Ca^{++}); deseori sînt bilaterali şi modelează cavităţile.

Calculii urici sînt duri, roşietici, netezi, invizibili pe filmul direct dar vizibili în examenul tomodensimetric. Ei au la bază o hiperuricozurie asociată cu valori joase ale pH urinar. Hiperuricozuria predispune şi la formarea de calculi de oxalat de calciu.

Culoarea ocru este caracteristică litiazei de ocronoză (alceptonurie+pigmentaţie brună+leziuni articulare), iar litiaza cu indigo-urinar este extrem de rară (litiază cu fero-sulfaţi).

Calculii moi reprezintă o formă particulară de litiază secundară, în a căror structură predomină o substanţă mucoidă, conţinînd leucocite şi epitelii, care mulează cavităţile renale.

Analiza calculilor poate fi făcută cu diverse metode. Pentru precizarea compoziţiilor este suficientă analiza chimică; aceasta însă nu oferă indicaţii cu privire la structura şi arhitectura calculilor, care poate fi analizată cu metode mai complexe cum sînt difracţia razelor X, microscopia cu polaritate, spectroscopia în infraroşu şi procedee termoanalitice.

Nefrocalcinoza, termen introdus de Albright defineşte depunerea de săruri calcice în parenchimul renal, spre deosebire de nefrolitiază, în care depunerile au loc în cavitățile pielo-caliceale, cu care de altfel poate coexista.

Forma clinică a impregnării, obiectivată pe radiografia directă, dar și pe filmul de contact sau prin microscopie, variază în funcție de cauza care o favorizează sau leziunea renală care se calcifică: necroze papilare calcificate, necroze corticale calcificate (aspect liniar), calcificări medulare (aspect granular) sau parenchimatoase, cel mai frecvent tip fiind însă calcificările piramidale.

Cauzele nefrocalcinozei sînt: hiperparatiroidismul, hiperoxalemia, tumorile maligne cu distrucție osoasă, acidoza tubulară renală, sarcoidoza, intoxicația cu vitamina D, ischemia renală, nefrotoxinele, hipercalcemia idiopatică a copilului, sindromul *milk-alkali* etc. (Anderson).

Alte depuneri calcice focale sînt plăcile medulare Randall, situate imediat sub epiteliul piramidelor și corpii cilindrici Carr, localizați în limfaticele fornicale sau în tubii drepți și necrozele papilare consecutive infecției sau abuzului de analgetice.

Toate aceste leziuni sînt acceptate drept precursoare ale nefrolitiazei (inversul nu a fost încă demonstrat clinic).

Litiaza renală este unilaterală și solitară în aproape 2/3 din cazuri. În restul bolnavilor, litiaza este unilaterală multiplă sau bilaterală în aproximativ 10% din cazuri.

Calculii macroscopici sînt localizați în calice și/sau bazinet, mobili sau obstruînd tijele caliceale sau joncțiunea pielo-ureterală, de formă și mărime variabile, uneori mulînd bazinetul sau prelungindu-se în unul, mai multe sau toate calicele, cînd capătă aspect coraliform.

Tablou clinic. Examenul clinic începe cu recoltarea datelor anamnestice, în care se notează și obiceiurile alimentare, mediul în care bolnavul își desfășoară activitatea (cald și uscat), eventualele eliminări anterioare de calculi (foarte importantă este analiza chimică a primului calcul), infecții urinare în antecedente, problemele urinare din timpul copilăriei și sarcinii, maladii familiale, imobilizări prelungite, toxice, droguri etc.

Aspectele clinice sînt variabile, în funcție de răsunetul pe care litiaza îl are asupra cavităților și parenchimului renal. Nu există calcul renal inofensiv; pe tăcute sau cu zgomot, în ritm lent sau mai rapid, brutal sau foarte insidios, prezența calculului în rinichiul care l-a format determină leziuni de amploare variabilă, de la cele detectabile microscopic pînă la nefromegalia gigantă pionefrotică.

Litiaza renală se poate manifesta sub patru forme clinice principale: calculul latent, durerea, infecția urinară și insuficiența renală. La acestea se pot adauga alte semne ocazionale sau complicații, care diversifică tabloul clinic.

Calculul latent este fie mic, imobil, prizonier într-un calice, fie foarte mare, mulînd cavitățile, fixat prin dimensiunile lui. Nu are nici un simptom clinic, dar va fi căutat la toți bolnavii la care există o cauză de mobilizare calcică (hiperparatiroidism primar sau secundar, oxalurie), la cei cu tulburări digestive, gutoși, imobilizați, paraplegici, infectați urinar.

Durerea, simptom foarte frecvent, se manifestă ca nefralgie sau paroxistic. În primul caz, durerea este fixă, localizată în regiunea lombară, cu deosebire în unghiul costo-muscular, surdă, de cele mai multe ori suportabilă, survenind după eforturi sau fără cauză aparentă. Percuția manuală a masei musculare lombare respective o exacerbează (semnul Giordano). Acesta este deci prezent, sugerînd originea reală a durerii sau absent; în nici un caz nu se poate spune Giordano pozitiv, pentru că nu există unul negativ.

Durerea parxostică, clasica *colică* ureterală declanșată uneori de o zguduitură sau un stress se manifestă brutal, precedată uneori de un prodrom abdominal sau urinar (balonare, hematurie), iradiază de-a lungul nervilor ilio-inghinali și ilio-hipogastrici spre hipogastru și organele genitale. Sediul și iradierea durerii variază în raport cu localizarea obstrucției: cînd obstrucția este în sistemul pielocaliceal, durerea are sediu în flancul respectiv și iradiere mică, obstrucția în segmentul superior al ureterului provoacă durere în abdomenul mijlociu cu iradiere pe cordonul spermatic spre testicul, flanc; în obstrucția pe segmentul ureteral mijlociu durerea este localizată în abdomenul mijlociu, pînă în hipogastru, cu iradiere în scrot (hiperestaza), iar obstrucția în porțiunea intramurală a ureterului provoacă durere în hipogastru cu iradiere pe uretra anterioară pînă la gland, respectiv clitoris, nevoie imperioasă de urinare, polakiurie. Bolnavul este agitat, nu-și găsește locul, palid, suferă cumplit, descriind durerea ca dilacerare tisulară; el este anxios, tahicardic, balonat, cu semne de ileus paralitic, ce provoacă dacă sînt prelungite tulburări hidroelectrolitice și acido-bazice, uneori greață sau vărsături. Lomba dureroasă nu poate fi palpată din cauza contracturii musculare antalgice (unii examinatori încearcă manevra Giordano?). Tensiunea arterială este normală, pulsul accelerat; uneori apare o ascensiune termică. În sînge există leucocitoză, iar în urină, hematii. Uneori disreglări hemodinamice provoacă o cădere a tensiunii arteriale, cu transpirații reci, paloare a pielii.

Durerea apare spontan după un interval de timp variabil (minute sau ore) și poate reapare sau recidiva subintrant, forțînd mîna terapeutului.

Frecvent apare și o constipație ce poate dura cîtva timp.

Deși în cauzalitatea ei au fost incriminate, rînd pe rînd, ischemia peretelui ureteral (gen claudicație intermitentă), abaterile mari de la pH-ul urinar, care excită violent chemoreceptorii uroteliali, scăderea concentrației calcice în fibra musculară netedă ureterală (tip contracție tetanică) sau chiar hiperconcentrația urinară care influențează osmoreceptorii, cauza reală rezidă în creșterea bruscă a presiunii endocavitare, datorită obstrucției calculoase și spasmului musculaturii netede a sistemului caliceal sau ureterului. Creșterile lente de presiune hidrostatică nu provoacă manifestări clinice și pot conduce la distrucția nesesizabilă a rinichiului, în timp ce creșterea bruscă cu minimum 20 cm H_2O, indiferent de cauză, provoacă colică ureterală. Calculii cu suprafață neregulată tăioasă provoacă prin traumatizarea mucoasei, mai frecvent un spasm decît cei rotunjiți. Strîmtorările fiziologice (la originea ureterului, la încrucișarea cu artera și vena iliacă comună și în segmentul vezical al ureterului) precum și cele patologice favorizează obstruarea cu calculi mai mici.

Colica se însoțește de hematurie macroscopică sau microscopică, ceea ce o diferențiază de alte colici abdominale. Mai rar colica poate fi provocată și de alte cauze: cheaguri de sînge (în hemoragii traumatice sau tumorale), tumori ale bazinetului și ureterului rareori flotante și acționînd ca un ventil, necroze papilare (în nefrita interstițială prin abuz de fenacetină, în nefropatia diabetică sau în anemia cu celule falciforme); rareori o simptomatologie de tip colică a fost descrisă în poliarterita nodoasă.

Înșelătoare este durerea iradiată, fără expresie caracteristic renală, resimțită în epigastru, hipocondrul drept sau lomba opusă. Numărul mare de bolnavi operați — gratuit! — de apendicită, tratați de ulcer duodenal, colecistită, hernie de disc, lumbago etc., în realitate litiazici ignorați din cauza atipiei durerilor, invită la multă atenție diagnostică.

Examenul fizic atent al bolnavului și hematuria microscopică, eventual radiografia simplă care arată calculul migrat în ureter, sînt suficiente pentru a nu conduce inutil bolnavul pe masa de operație.

Hipercalcemiile izolate impun efectuarea electroforezei serice, deoarece se observă mai frecvent în mielom și sarcoidoză.

Litiazele secundare acidozei tubulare renale vor fi investigate corespunzător (rezerva alcalină, pH sanguin, testul încărcării cu clorură de amoniu, teste de funcție tubulară).

Examenul radiologic. Deoarece peste 90% din calculii renali au în compoziția lor calciu, radiografia simplă, directă a întregului aparat urinar este indispensabilă. Pe lîngă numărul, forma și localizarea calculilor în raport cu umbrele renale, pe clișeul simplu se mai pot depista eventuale leziuni osoase asociate litiazei renale, consecutive acidozei tubulare, hiperparatiroidismului, depozitelor metastatice, osteodistrofiilor etc. După caz, se va radiografia craniul, oasele lungi și oasele extremităților, examinîndu-se cu atenție falangele (resorbțiile corticale subperiostale sugerează hiperparatiroidismul).

În continuarea radiografiei simple, urografia intravenoasă reprezintă investigația radiologică fundamentală, deoarece localizează umbrele suspectate drept calculi urinari și în același timp arată consecințele asupra cavităților și parenchimului, respectiv valoarea funcțională a rinichilor. Ea permite vizualizarea calculilor uratici invizibili pe radiografia simplă.

Este contraindicată în mod categoric executarea urografiei cu compresiunea ureterelor, așa cum, din păcate, se mai întîmplă în unele cazuri. Litiaza renală este prin ea însăși obstructivă și nu mai trebuie să adăugăm o altă obstrucție, inutilă, greu suportată și primejdioasă. Dacă aprecierea este nesatisfăcătoare din cauza deficitului de concentrație, este mai bine să se recurgă la altă formă de urografie îmbogățită: perfuzie, reinjectare, cu hidratare, cu blocante tubulare competitive cu iodul din substanța de contrast etc.

Practic vorbind, urografia prin perfuzie (bolus de substanță de contrast) a permis să ne dispensăm de opacifierile retrograde utilizate altă dată în cazurile cu urografie neconcludentă.

De fapt, singura indicație a pielografiei retrograde în litiază rezidă în necesitatea vizualizării ureterului, pentru a ne convinge de permeabilitatea lui.

În faza acută a colicei, în cursul examenului urografic se poate produce rareori o ruptură a fornixului sau o ruptură spontană a bazinetului ori a ureterului în stază, cu extravazarea substanței de contrast.

Alte examinări utile diagnosticului și indicațiilor terapeutice, dar nu indispensabile, sînt studiile radioizotopice, scintigramele cantitative, care ne scutesc de cateterismul ureteral separator, ecografia pentru depistare a colecţiilor perirenale etc. (v. şi cap. „Explorarea radiologică a aparatului urinar“).

Diagnostic diferenţial. Formele clinice ale litiazei care realizează un rinichi care impun diferenţierea de tumori, hidronefroze primitive, tuberculoză, nefromegaliile de altă natură; formele dureroase trebuie deosebite de infarctul renal, papilita necrotică. Formele febrile riscă confuzia cu infecţiile hematogene ale parenchimului (pionefrite), cu perinefritele supurate. Anamneza corectă, examenul clinic complet şi competent, interpretarea judicioasă a examenelor complementare reuşesc, în imensa majoritate a cazurilor, să precizeze diagnosticul. Oarecare dificultate ridică stabilirea valorii funcţionale a rinichiului litiazic, mai ales cînd acesta este mut urografic. Uneori, numai aprecierea intraoperatorie şi studiul presiunilor endocavitare poate aduce precizările necesare fixării conduitei terapeutice.

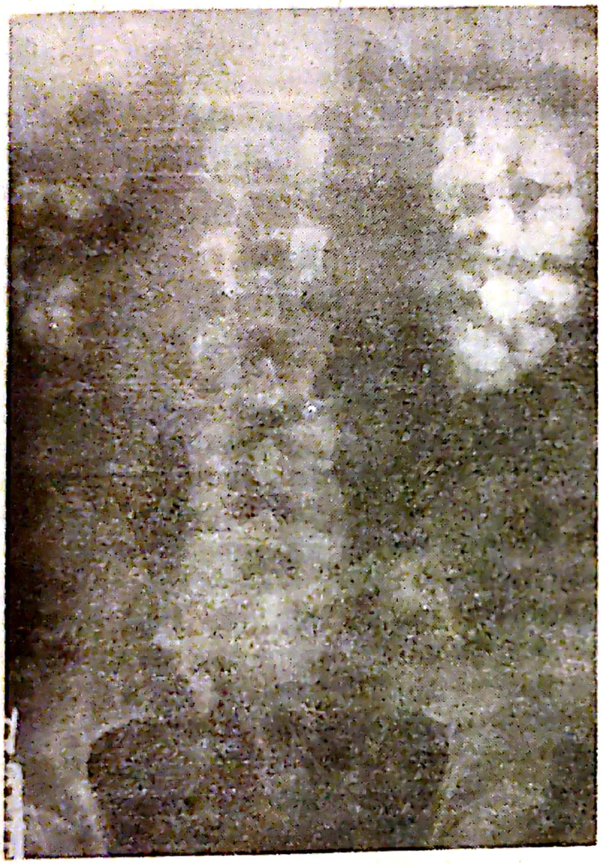


Fig. 21.5. Litiază renală bilaterală coraliformă şi pseudocoraliformă; litiază ureterală multiplă pe dreapta; bolnav uremic.

Fig. 21.6. Exemplu de calcul coraliform fosfatic pe partea dreaptă, cu rinichi nefuncţional la urografie.

Prezenţa unui calcul pe radiografie nu exclude concomitenţa altor leziuni.

Litiaza renală poate fi asociată cancerului renal primitiv parenchimatos, cancerului urotelial pielo-caliceal (pe care îl favorizează), tuberculozei renale; litiaza poate surveni pe rinichi polichistic, fuzat sau ectopic, anomalii care interferează liberul drenaj urinar, creînd condiţii de stază.

Aceste eventualități vor fi luate în considerare cînd litiaza nu explică totul: anemie prea mare, hematurie masivă fără colică, sindrom vezical sever cu calcul renal, insuficiență renală cu litiază unilaterală etc.

În cursul unei colici renale, probleme de diagnostic diferențial cu alte afecțiuni dureroase nelocalizate la nivelul căilor urinare superioare pot apare mai ales cînd simptomele au fost atenuate de o medicație de urgență administrată prealabil. În această situație pot fi luate în considerare: pancreatita acută, colica biliară (litiază, colecistită), ulcerul gastric și duodenal, apendicita acută, ocluzia intestinală, infarctul miocardic, boala Crohn, diverticulita colonică, anexita, chistul de ovar tensionat, sarcina tubară, hernia discală, lumbago. Un criteriu util de diagnostic diferențial este iradierea durerii, în colica renală, către regiunea inghinală și organele genitale externe, precum și simptomele vezicale (nevoia imperioasă de urinare, polakiuria).

Evoluție. Complicații. Calculii fixați, mici sau coraliformi, care nu provoacă leziuni obstructive mari, sînt tolerați clinic vreme îndelungată, nu produc suferință subiectivă majoră, iar degradarea parenchimului este lentă. Aceasta nu înseamnă însă abstenție terapeutică.

Cei mai agresivi pentru rinichi sînt calculii mobili. În funcție de aceste elemente, litiaza renală poate genera patru tipuri de complicații: *de obstrucție, de migrare, de infecție și metaplaziile uroteliale precursoare malignității.* Ultima complicație este rară și practic nu pune probleme. În schimb, primele trei sînt frecvente, se intrică și se condiționează reciproc, provocînd suferință clinică și alterare renală.

În majoritatea cazurilor, evoluția este prelungită. Numărul de la început mare de calculi, bilateralitatea și recidivele numeroase au determinat etichetarea acestor litiaze drept maligne. Prin prisma actualelor concepții patogenice, prin descifrarea cauzalității metabolice sau paratiroidiene, un asemenea epitet își pierde semnificația.

Cea mai dramatică complicație este *anuria calculoasă*. Survine la bolnavi cu istorie clinică îndelungată, la vechii eliminatori de calculi, dar și ca fulger pe cer senin, fiind prima manifestare la un subiect aparent sănătos, în realitate litiazic ignorat. De cele mai multe ori se instalează brusc, zgomotos, precedată de colica ureterală care însoțește migrarea calculului, dar este posibilă și diminuarea treptată a diurezei sau instalarea tot bruscă, însă fără nici un alt simptom (de pildă în somn: bolnavul constată dimineața că nu urinează pentru că nu are ce).

Concepția clasică (Joyle) afirmă că anuria calculoasă se instalează prin obstrucția unui ureter de către calculul migrator și inhibarea reflexă a rinichiului opus.

O lungă experiență ne-a arătat că această ipoteză este falsă. Întotdeauna, în cele peste 250 de cazuri pe care le-am urmărit, anuria calculoasă a fost consecința obstrucției unicului rinichi funcțional existent (cel opus fiind absent congenital, scos chirurgical sau nefuncțional).

În prima fază bolnavul este anuric și atît: vezică urinară goală (uscată), stare generală bună, cu sau fără dureri pe partea rinichiului obstruat. Treptat bolnavul iese din faza de toleranță clinică și intră în faza uremică, în care semnele locale dispar progresiv în sindromul complex al insuficienței renale (tulburări digestive, neuro-psihice, hematologice, cardio-vasculare etc.).

Diagnosticul comportă un examen clinic complet, radiografie bilo-vezicală directă și cercetarea permeabilității ureterale bilateral. Toate acestea, inclusiv ureea sanguină, creatinina plasmatică și electrocardiograma se efectuează în prima oră de la internarea bolnavului în spital, pentru a se putea trece la deblocarea rinichiului.

Anuria calculoasă reprezintă o urgență maximă de diagnostic și tratament.

Infecția urinară. Datorită stazei urinare și refluxului de urină cu punct de plecare bazinetal, germenii nosocomiali intestinali pot infecta căile urinare pe cale hematogenă, provocînd pielonefrită acută, uneori cu marcă vezicală (tenesme, polakiurie). Refluxul pielo-interstițial și pielo-limfatic transferă germenii din cavități în interstiții (de obicei grupul E. Coli, urmat de *Enterobacter, Proteus, Klebsiella, Pseudomonas* etc.), unde realizează pielonefrita radiantă supurativă. Din combinația compresie mecanică + distrucție bacteriană rezultă variatele leziuni prezentate în capitolul precedent.

Insuficiența renală se instalează doar cînd litiaza este bilaterală sau pe rinichi unic (funcțional, chirurgical), ca rezultat al distrucției hidrostatice, infecțioase sau asociate a parenchimului renal. În general, aparține litiazelor diagnosticate tardiv, neglijate, celor care complică alte nefropatii degenerative, congenitale sau cîștigate, litiazelor infectate sau multiplu operate.

Caracteristica insuficienței renale litiazice este evoluția lentă, în timp îndelungat (ani de zile), degradarea treptată a funcției renale, evoluția în puseuri, cifrele mici de retenție azotată și conservarea diurezei; dacă însă fenomenele de obstrucție urinară predomină, distrucția renală se face în ritm accelerat.

Examene paraclinice. *Analiza de urină* furnizează date importante pentru diagnosticul pozitiv și cauzal. Se va nota prezența hematiilor, piocitelor, bacteriilor. Proteinuria nu are semnificație dacă există și hematurie.

Diversele cristale vor fi recunoscute după caracteristicile lor sau prin măsuri particulare. Astfel, cristalele de cistină și acid uric precipită prin adăugare de acid acetic glacial în urină, care coboară pH-ul urinar sub 5,0.

Cînd se observă conglomerate de fosfați se va determina calciuria, iar cristalele oxalice se găsesc frecvent în hiperparatiroidism, acidoza tubulară renală și hiperoxalurie.

Se va determina pH-ul urinar. Cifrele joase fac posibilă litiaza urică, cifrele foarte ridicate, peste 7,7 indică infecție cu activitate ureazică (tubul renal nu poate produce o urină atît de alcalină).

Cistinuria se evidențiază rapid prin testul cu sodiu cianid 5% și sodiu nitroprusiat 5% (apare colorația purpurică); testul Sulkowici obiectivează hipercalciuria.

Eliminările care depășesc 175 mg calciu/24 de ore indică hipercalciurie idiopatică sau hiperparatiroidism impunînd explorarea prin metode specifice a funcției paratiroidiene și teste de metabolism calcic.

Oxalemia și oxaluria se determină mai dificil. Oxaluria normală se cifrează în jurul a 50 mg/24 de ore, iar uricuria între 300—600 mg/24 de ore.

Urocultura va fi efectuată de rutină pentru rațiunile deja menționate.

Dintre *examenele sanguine* nu trebuie să lipsească cele care investighează funcția renală (creatinina plasmatică în primul rînd), la care se adaugă cele specifice litiazei respective: uricemia, calcemia, oxalemia. Dozări repetate pot fi efectuate pentru diagnosticul hiperparatiroidismului: calcemie+fosforemie+proteinurie, eventual dozarea radioimună a parathormonului și determinarea reabsorbției tubulare de fosfat (în cazul în care calcemia este moderată, deși clinica sugerează hiperparatiroidismul).

Uricemia este crescută doar la aproximativ jumătate din bolnavii purtători de calculi urici.

Răsunetul litiazei asupra rinichiului. Rinichiul litiazic prezintă variate leziuni care interesează toate structurile, cu predominanță la nivelul cavităților și interstițiului:

— Nefrita litiazică, caracterizată prin infiltrație muco-limfo-plasmocitară și fibroblastică în interstiții în stadiile mai precoce, cu scleroză retractilă care ulterior sufocă nefronii.

— Hidronefroza litiazică, rezultat al obstrucției incomplete a joncțiunii pielo-ureterale, în care presiunea endocavitară crește relativ progresiv, dar rămîne sub 70 cm H_2O; cavitățile se dilată, parenchimul este comprimat, subțiat și, treptat, compromis.

— Rinichiul mic sclero-atrofic — leziune mai rară, rezultat al ischemiei renale, consecință a reprimării fluxului sanguin datorită creșterii bruște (peste 70 cm H_2O) a presiunii endocavitare, în absența infecției urinare.

Dacă se adaugă infecția urinară, indiferent dacă aceasta precedă apariția calculului sau este consecința lui, leziunile sînt mult mai accentuate, cu formare de microabcese sau de supurație interstițială; mucoasa cavităților este congestionată, edematoasă, polipoidă. La distensia mecanică a parenchimului se adaugă distrucția supurativă. În funcție de gravitatea acestor leziuni, se realizează pielonefrita litiazică, în care rinichiul mai păstrează valoare funcțională.

— Uropionefroza (dilatația cavităților+urină tulbure) sau pionefroza calculoasă, în care supurează toate elementele componente: cavități+parenchim+atmosferă perirenală. Rinichiul este de obicei mărit de volum, neregulat, cu structura dispărută, cu cavitățile dilatate, comunicante, pline de puroi, calculi și material amorf. Grăsimea perirenală densificată, infiltrată, aderă inseparabil la rinichi și pereții lojei renale, fixînd rinichiul în diafragm, duoden, colon, venă cavă etc., uneori cu abcese comunicînd cu cavitățile renale purulente.

O formă particulară de leziune litiazică este pielonefrita xantogranulomatoasă, în care sinusul și parenchimul renal sînt sufocate de sclerolipomatoză nesupurativă, simulînd aspecte tumorale.

Tratament. *Tratamentul colicei renale.* Odată diagnosticul bine precizat primul obiectiv este suprimarea durerii. Arsenalul terapeutic existent oferă variate posibilități, cu particularități de acțiune, indicație și administrare; cele mai importante sînt:

— Mijloacele fizice: aplicațiile de căldură în regiunea lombară, (termofor, pernă electrică, comprese fierbinți), clismele calde înalte sau băile fierbinți pot, prin reflexe viscero-cutanate, suprima sau atenua durerea în colicele mai ușoare și sînt, de asemenea indicate în lipsa medicamentelor active, sau cînd bolnavul este alergic la acestea.

— Analgeticele pirazolonice de uz curent: Algocalmin, Novalgin, Cibalgin sînt frecvent folosite, primul în administrare i.m., al doilea i.v., ultimul în supozitoare sau tablete (mai puțin eficace), singure, dar mai ales asociate cu spasmoanalgetice sau spasmolitice.

— Analgetice puternice: pentazocin (Fortral) sînt de preferat derivaților morfinici în colicile mai intense, deoarece nu provoacă atonie intestinală sau depresiune respiratorie și pot fi asociate cu spasmolitice.

— Spasmolitice cu acțiune neurotropă (anticolinergice: atropină și Scobutil în injecții i.v. lente, ultimul de preferat Atropinei, deoarece nu traversează bariera hemato-meningee și deci nu are efecte secundare asupra s.n.c.

— Spasmolitice cu acțiune musculotropă: Papaverină în injecție i.v. foarte lentă este mai puțin eficace și cînd este folosită este asociată (cu Scobutil, Algocalmin)

— Spasmoanalgetice cu acțiune predominant musculotropă: Spasmocibalgin simplu sau compus, ori neurotropă: Scobutil compus, Baralgin simplu (Piafen) sau compus, sînt deosebit de eficace în administrare i.v. lentă (o fiolă de 5 ml în cel puțin 5 minute sau 3—5 fiole în perfuzie de 8—10 ore).

— Morfina și derivații ei (Hidromorfon), deși în administrare parenterală suprimă durerea, trebuie în general evitate, din cauza efectelor lor secundare: creșterea tonusului sfincterelor (Oddi = stază de suc pancreatic; sfincterul vezical = posibilă retenție de urină), atonie intestinală, deprimarea centrului respirator, acțiune spasmogenă.

— Analgetice de tip morfinic: petidină (Mialgin), Sintalgon, utilizabile cînd celelalte mijloace nu au influențat durerea.

Medicația spasmolitică este de obicei asociată cu cea analgetică, fie în injecții sau perfuzii „litice“ fie în preparatele combinate (Scobutil compr., Piafen).

În caz de vărsături mai abundente se face substituție hidroelectrolitică.

În scopul prevenirii recidivelor colicei și a înlesnirii pasajului calculului este indicat ca după administrarea i.v. să se continue cu o medicație de durată constînd din spasmoanalgetice (Scobutil compr., sau Scobutil+Algocalmin) în supozitoare sau *per os*, asociindu-se eventual și antiinflamatoare. Folosirea de șocuri hidrice sau diuretice după încetarea colicii poate uneori ușura eliminarea calculului. După tratamentul de urgență al colicei este necesară o explorare urologică pentru a înlătura o eventuală stază renală și a descoperi posibilii factori de risc predispozanți pentru litiază.

Tratamentul medical al litiazei va fi adaptat fiecărui bolnav în parte, în funcție de compoziția calculului, starea rinichiului litiazic, starea rinichiului opus, valoarea funcției renale, eventual mecanismul etiologic-patogenic al litiazei, coexistențele morbide, posibilitățile familiale și sociale ale bolnavului, gradul lui de cooperare.

Tratamentul litiazei cuprinde măsuri generale și de prevenire aplicabile oricărui bolnav și măsuri specifice unui anumit tip de litiază și unui anumit bolnav.

I. Între *măsurile generale* menționăm doar pe cele unanim acceptate:

Cura permanentă de diureză, care să realizeze urină diluată, cu concentrație salină scăzută. Bolnavii cu diabet insipid nu fac niciodată litiază pentru că au diureza totală enormă și flux orar în permanență crescut. Nu putem impune bolnavilor litiazici diureză de 6 litri/24 de ore din multe motive (cardiace, tensionale, hipotonie osmotică, refuzul bolnavilor etc.), dar o diureză în jurul a 2,5—3 1/24 de ore se poate realiza fără eforturi. Important este nu cît se bea, ci cît se elimină și tot așa de important este evitarea perioadelor de oligurie fiziologică dintre orele 0 și 4 și 8—12. În consecință, bolnavii vor fi îndemnați să bea aproximativ 250 ml apă (sau orice lichid nesărat) din două în două ore, exceptînd noaptea, cînd beau 500 ml ceai slab la culcare. În general se vor scula de 1—2 ori pe noapte pentru urinare, dar bolnavii se adaptează cu ușurință, deoarece numai această ingestie orară asigură fluxul urinar continuu, care spală cristalele, împiedicîndu-le să se aglomereze.

Cura de diureză anuală cu ape oligometalice în stațiunile balneare este foarte bună, dar durează doar 2—3 săptămîni pe an.

Rezultatele favorabile au fost obținute în stațiunile Căciulata, Călimănești și Olănești, în care prin cură hidrominerală (izvorul Căciulata 1, izvoarele 23, 10, 11 și 12 Olănești) s-au înregistrat creșteri evidente ale diurezei, ale eliminării urinare de acid uric, scăderea progresivă a cristaluriei și a depozitelor minerale din sedimentul urinar, reducerea coloizilor patologici și a elementelor inflamatorii din urină, scăderea tensiunii superficiale urinare. Cura poate fi continuată și la domiciliu, după 2—3 săptămîni de la terminarea curei hidrominerale în stațiune.

Sîntem des întrebați dacă alcoolul este permis bolnavilor litiazici. În general alcoolul nu este permis nimănui, dar este categoric contraindicat în litiazele urice.

Regimul alimentar are valoare discutabilă. Nu credem că un calcul de oxalat de calciu se face din ingerarea sezonieră a unei mîncări cu spanac sau chiar dintr-o salată zilnică de două tomate. Ca oxaluria să atingă limite precipitabile numai din ingestie, cu intestin normal, o persoană ar trebui să mănînce zilnic, timp de multe luni, cîte 63 kg roșii!! De altfel, păstorii de turme care migrează, mănîncă aproape numai carne, și nu fac litiază urinară mai mult decît alții!!

Desigur că cei care beau 3—4 litri lapte pe zi în mod obișnuit ajung fatal la sindromul hipercalciuriei cu urină alcalină.

În principiu, se recomandă un regim alimentar echilibrat, fără restricții inutile, dar și fără abuzuri dăunătoare.

Obezitatea, care constituie, fără îndoială, un factor de dismetabolism, favorizant — între altele — al litiazei, este provocată în imensa majoritate a cazurilor prin alimentație excesivă și tentativa celor hiperponderali de a se scuza prin discrinii nu poate convinge pe nimeni.

Deși măsurile generale constituie baza profilaxiei litiazei, ele nu pot asigura un succes terapeutic de durată, astfel că sînt necesare și tratamente speciale.

II. *Tratamentele speciale conservatoare ale litiazei renale:*

Litiaza calcică. Reducerea moderată din alimentație a hidrocarbonatelor și a laptelui, brînzeturilor, dacă există hipercalciurie.

Calculii fosfatici: zilnic, 2,5 g fosfat neutru de sodiu (Na_2HPO_4) sau 6 g fosfat acid de sodiu (NaH_2PO_4) în doze fracționate (acestea sînt prezentate ca preparate comerciale denumite neutra-Phos sau K-Phos neutral). A fost folosit de asemenea și acidul hidroxiacetic care poate inhiba ureaza.

Deseori, bolnavii cu calculi fosfatici elimină mult acid uric în urină; pentru a preveni efectul de *salting-out,* se administrează zilnic 300 mg Allopurinol, urmărind evoluția cristaluriei urice.

Calculii care conțin fosfați tripli pot beneficia de cure scurte de hidroxid de aluminiu, 30—60 mg/zi, în 2—3 prize, pe cale orală.

În prezența unei infecții urinare este necesară și administrarea de chimioterapice sau antibiotice.

Calculii carbonat-calcici. Același tratament ca mai sus. Se poate adăuga piruvat de sodiu, care mărește eliminarea acidului citric în urină, cu acțiune solubilizantă.

Dacă există hipercalciurie, se va încerca reducerea acesteia și prin administrarea zilnică de 5 g fosfat de celuloză, pe cale orală, suplimentînd tot pe cale orală cu 150 mg clorură de magneziu, pentru a preveni hipomagneziemia.

Tratamentul cu ortofosfat poate fi indicat și la bolnavii cu hipercalciurie idiopatică cu litiază recidivantă.

În hipercalciuria de cauză renală este indicată administrarea prelungită de tiazidice (Nefrix) care scade, eliminarea urinară de calciu, ele acționînd pe tubul distal, unde are loc reglarea fină a retroresorbției de calciu. La început se administrează 25 mg zilnic, putîndu-se urca mai tîrziu la 2—3×25 mg/zi. Ele sînt contraindicate în bolile cu hipercalciurie în care calciul provine din oase (boala Paget, hiperparatiroidismul primar, sarcoidoza, osteoporoza gravă). Administrarea combinată de Amilorid și hidroclorotiazidă s-a arătat de asemenea utilă. Tiazidele pot prin creșterea diurezei realiza o prevenire a recidivelor pînă la 90% din cazuri.

Calculii de oxalat de calciu — hiperoxaluria: restricție moderată în alimentația oxaloforă și oxaligenă, dar cu evitarea restricției severe a calciului alimentar (în intestin, calciul se combină cu oxalatul alimentar, diminîndu-i resorbția). Alimentele ce conțin oxalat în cantitate mai mare sînt: țelina, spanacul, cacao, ciocolata, rabarba, morcovii, ceaiul, cafeaua, berea, portocalele, ceapa. Au mai fost recomandate alimente ce conțin magneziu (orez, fulgi de ovăz, cartofi, aluaturi) și ape minerale cu magneziu.

Se vor administra ortofosfați în dozele amintite: 1—2 g/zi fosfor neorganic, preferabil ca sare potasică (K—Phos), oxid de magneziu 150 mg × 3/zi și, dacă există hipercalciurie, hidroclorotiazidă 50 mg/12 ore. Ortofosfatul și magneziul favorizează solubilizarea calculilor de oxalat de calciu. Tratamentul cu fosfați trebuie să aibă în vedere controlul pH-ului urinar și va fi oprit în caz de infecție urinară, cînd se pot produce ușor calculi de calciu-amoniu-fosfat.

Tratamentul cu fosfați mai este contraindicat în acidoza tubulară renală, limitarea funcției renale, hipertensiunea arterială greu controlabilă (aport de sodiu) și în afecțiunile digestive cu tendință la diaree, care este mărită de ortofosfați.

Oarecare efect favorabil are piridoxina (vit. B_6), 100 mg/zi în cure intermitente, asociată cu ortofosfații și oxidul de magneziu sau magnesium compositum; ea ar micșora eliminarea de acid oxalic. Hiperoxaluria secundară unor afecțiuni gastrointestinale poate fi influențată favorabil.

La bolnavii cu enterită regională sau rezecție intestinală se va crește ingestia hidrică și se va administra calciu pe cale orală, pentru a înlocui pe cel legat de grăsimile neresorbabile, făcîndu-l accesibil combinării cu oxalatul intestinal în compuși neresorbabili. În prezența unei steatorei se va reduce aportul alimentar de grăsimi. Efecte bune are și administrarea de taurină sau colestiramină, 4 g×4/zi, ultima indicată mai ales cînd există o afecțiune cronică a ileonului terminal sau o rezecție de ileon cu diaree cologenă, asociindu-se și vitamine liposolubile pe cale parenterală; colestiramină poate fi înlocuită și cu preparate ce conțin hidroxid de aluminiu.

Allopurinolul este indicat, dacă există hiperuricurie, respectiv fosfat de celuloză în caz de hipercalciurie.

În scopul prevenirii oxaluriei crescute se va reduce și aportul de acid ascorbic, respectiv se va evita administrarea abuzivă și prelungită de vitamină C.

A mai fost propusă de asemenea Dietilaminoceluloza, un schimbător de anioni ce fixează ionii de oxalat, în doză de 3×5 g/zi, administrată timp îndelungat.

Hiperparatiroidismul impune exereza adenomului paratiroidian responsabil sau a paratiroidelor cu hiperplazie difuză.

Adenomul va fi localizat prin paratiroidoscintigrama cu felenin-metionină, dozări de parathormon în sistemul venos local, iar intraoperator prin colorație vitală (albastru de metilen, *toluidine blue*).

Hipercalciuria din sarcoidoză răspunde favorabil la administrarea de cortizon și ortofosfat timp de trei săptămîni, cea din sindromul băutorilor de lapte la restricția alimentară respectivă și cură de diureză, iar hipercalciuria din boala Paget poate fi diminuată prin tratamentul combinat cu ortofosfați și hidroclorotiazidă.

Hipercalciuria idiopatică de tip resorbtiv (intestinal) impune restricția alimentară+ortofosfați+celuloză fosfat, în timp ce tipul renal scade sensibil la hidroclorotiazidă.

Calculii fosfatici amoniaco-magnezieni rezultați din infecțiile cu germeni care secretă urează vor fi tratați, pe lîngă măsurile impuse de litiaza propriu-zisă, de obicei coraliformă, prin:

— Combaterea infecției urinare după identificarea germenului și a sensibilității lui la antibiotice. *Proteus mirabilis* este insensibil la penicilină *in vitro* dar administrarea zilnică în doze mari (40—60 milioane unități) timp îndelungat are efecte foarte favorabile. Doza inhibitoare de penicilină este de 0,99 mg/ml și de 0,66 mg/ml pentru Ampicilină. S-a propus (Feit) și o schemă cu 800 000 U penicilină + 250 mg Ampicilină din 6 în 6 ore timp de 5 luni!!

— Acidificarea urinei cu acidol-pepsină, clorură de amoniu.

— Cură intensă prelungită de diureză.

Litiaza urică: — Cură de diureză cu ape oligometalice și ape alcaline.

— Regim alimentar hipoproteic, bogat în fructe și vegetale, suprimarea alcoolului. Restricția purinică se impune cînd uricozuria depășește 750 mg/zi la femei și 800 mg/zi la bărbat (carne, pește, păsări).

— Tentativa de chemoliză prin scăderea pH urinar la 6,3—6,8 cu substanțe alcaline în doză de 0,5 mEq/kilocorp/zi administrat în 4 prize. Creșterea pH-ului peste 6,8 ascunde primejdia depunerii unui înveliș de fosfat pe calcul, pe care-l face astfel insolubil. Vor fi utilizate bicarbonatul de sodiu, citratul de sodiu și potasiu, soluția Eisenberg-Howard (Rp: acid citric 40 g, citrat de sodiu 60 g, citrat potasiu 60 g, extract de lămîie 6 g, apă add 600 ml, ds int. 5 ml×3 pe zi), Uralyt U etc.

În insuficiența cardiacă și în hipertensiune se va avea în vedere aportul de Na al medicației.

Asocierea a 200—250 mg acetazolamidă (Diamox) la culcare contribuie la corectarea dorită a pH-ului urinar mai ales la bolnavii refractari la tratamentul alcalin (colostomie, ileostomie).

— Allopurinol 2—3×100 mg/zi cînd uricemia este crescută sau recidiva calculoasă frecventă, pentru perioade variabile de timp (15—150 de zile).

Sărurile de Tungsten nu au reușit să se impună în practică (15 mg/zi).

Dacă litiaza urică se însoțește de hipercalciurie, se mărește diureza zilnică prin ape alcaline și se administrează sulfamide hipocalciurice: Benztiazidă (Fovane) și hidroflumetazidă (Scodrine), 100 mg/zi în două prize.

Bine tolerată luni și ani de zile este sarea de lămîie (o lămîie are efect alcalinizant urinar ca 2 g bicarbonat de sodiu).

Calculii puri de acid uric se pot dizolva prin tratament în 5—12 săptămîni. Dacă s-a obținut dizolvarea calculului, se va continua cu măsurile de alcalinizare a urinii încă minimum 3 luni. Ulterior, se va controla periodic pH-ul urinar și în cazul că scade mult se va începe o nouă alcalinizare a urinii.

Uricosuricele nu sînt indicate deoarece cresc eliminarea de acid uric.

Litiaza cistinică: — Restricție moderată de proteine (20—30 g/zi) și metionină (nu la copiii în perioada de creștere).

— Diureză mare prin ingestia a 4—7 litri lichide în 24 de ore (Hautmann recomandă ca și noaptea la ora 0 și ora 2 să se ingereze cîte 500 ml lichid); densitatea urinară va fi menținută sub 1010. Această diureză forțată este contraindicată la cardiaci, hipertensivi și bolnavi cu insuficiență renală.

— Acetazolamidă 500 mg/zi, pentru inhibarea anhidrazei carbonice.

— Alcalinizare la pH urinar 7,5—8 (citrat de K etc.) prin care se crește solubilitatea cistinei, metoda recomandată fiind 250 mg Diamox +1 g Natriu bicarbonic ×3/zi.

— Solubilizarea cistinei prin D-Penicilamină (Cuprimine, Cuprenil), 0,02 mg/kilocorp, administrată în 4 prize pe nemîncate, care formează cu cistina complexe disulfidice cistein-penicilinamină și scade metabolismul cistinei. Tratamentul va fi condus cu atenție, deoarece penicilinamina poate produce granulocitopenie, trombocitoză, eozinofilie, sindrom nefrotic, glomerulonefrite, erupții eritematoase cutanate, hemoragii retiniene, epidermoliză buloasă etc. (Hautmann).

Cu efecte asemănătoare poate fi utilizată acetil-cisteina (0,7 g×4/zi pe cale orală), care nu are efectele colaterale ale Penicilaminei și nici nu chelează metalele și alfa-mercaptopropionilglicina (MPG), 800—1 000 mg/zi în prize separate, foarte eficace și netoxice, care transformă cistina în cisteină ușor solubilă.

— Tratarea adecvată a infecțiilor urinare cînd sînt prezente.

Recent au fost comunicate 3 cazuri de transplant renal pentru cistinurie complicată cu litiază, după care excreția urinară a cistinei și a celorlalți acizi dibazici s-a normalizat, ceea ce sugerează că defectul de transport responsabil pentru cistinurie pare să nu mai recidiveze în rinichiul transplantat (H. Oitsma, 1983).

Litiaza xantinică comportă același tratament ca cea cistinică. Asocierea la Cuprimine a 50 mg Piridoxină zilnic grăbește scăderea cistinuriei sub 100 mg/24 de ore.

Cînd calculii au compoziție mixtă, indicația terapeutică va depinde de compoziția chimică a nucleului central, nu a straturilor periferice. Dacă nu se cunoaște structura lui, ne vom orienta după intensitatea lungimii lor pe filmele radiologice și cristalurie.

În principiu, ținînd seama de posibilitatea schimbării caracterului litiazei în cursul evoluției, importantă este analiza chimică a primului calcul eliminat.

Alte propuneri terapeutice indică albastrul de metilen pe cale orală (0,250 g/24 de ore) în administrare îndelungată (eventual asociat cu 3 g vit. C zilnic, preferabil în tablete efervescente, deoarece carbonatul de natriu hidrogen din acestea alcalinizează urina, izocarboxidaza (Marplan), inhibitor de monoaminooxidaze, care blochează metabolizarea etanolaminei spre oxalat, calciul carbinide în tratamentul hiperoxaluriei, estradiol-benzoatul (2 000 U șoarece/zi) în litiaza fosfo-calcică și magneziană etc.

Rezinele schimbătoare de cationi, mai ales cele potasice, au fost încercate experimental și clinic, cu rezultate care își așteaptă confirmarea.

Succinimida, în doză de 3—9 g/24 de ore pe cale orală, acționează prin diminuarea oxalatului urinar, dar beneficiul chimic este incert.

Calculii cu conținut calcic ar mai putea beneficia de tratamentul cu unii aminoacizi (alanină, tirozină), așa cum au dovedit experimentările animale.

Alte tratamente vizînd chemoliza calculilor pe cale orală nu și-au dovedit nici eficacitatea, nici inocuitatea, iar soluțiile de irigare postoperatorie a rinichiului, ca Renacidina 10% (soluție de acid citric + acid D-gluconic) pentru calculii calcici și amoniaco-magnezieni sau soluția G-Souby și Albright nu sînt folosite decît în servicii de specialitate.

O chemolitoliză locală, prin irigare locală repetată a calculului cu o soluție litică, a fost propusă și practicată în unele servicii de specialitate numai pentru calculi de struvit și apatită, cu structură bine precizată. Ea necesită un sistem de circulație a soluției litice ce conține Renacidină, realizat printr-o nefrostomie transcutană (pentru introducerea în bazinet a soluției) și un cateter introdus în ureter (pentru îndepărtarea soluției). Procedeul trebuie aplicat numai la pacienți cooperanți, sub protecție de antibiotice și control zilnic al magneziului seric și este indicat în cazurile de calculii restanți după tratamente complicate, pentru calculii recidivanți în rinichi unic, la operații pe rinichi de mai multe ori și la pacienții cu risc operator mare.

În ultimii ani au fost propuse procedee de pulverizare a calculilor renali prin ultrasunete sau prin unde de șoc electro-hidraulice, prin care o energie este direct concentrată pe calcul cu ajutorul unei sonde. O metodă recentă este litotripsia extracorporeală prin unde de șoc, care folosește o tehnologie complicată, pulverizînd calculii cu ajutorul „lithotripterului renal Dornier“: asupra calculului, care este localizat cu precizie, se proiectează o undă de șoc produsă de un condensator de energie ce se descarcă în apa în care bolnavul este imersat, așezat pe un cadru hidraulic. Vibrația produsă se deplasează în lichid și este proiectată pe calcul, pe care-l pulverizează. După caz tratamentul cuprinde 500—1 500 unde de șoc în 30—45 de minute. Bolnavul este sub anestezie peridurală și nu are nici o durere. Ulterior trebuie să consume 3 l lichid pe zi pentru a elimina fragmentele calculului. Metoda este încă în curs de studiu și control. Rezultatele obținute permit să se prevadă că în viitor o mare parte din calculii localizați în rinichi și în treimea superioară a ureterului vor putea fi îndepărtați pe această cale.

Tratamentul chirurgical. Viziunea pesimistă a lui R. Couvelaire că „viitorul bolnavului litiazic este calcul pe rinichi unic chirurgical“ s-a dovedit mai mult decît exagerată, dar sugerează o atitudine: bolnavul litiazic trebuie îngrijit cu competență și fără prejudecată, pentru a nu ajunge în situația să-și piardă unul sau ambii rinichi!

Totuși constatăm că prea mulți bolnavi sînt aduși încă de urgență în anurie sau decedează în șoc endotoxic prin obstrucție calculoasă.

Aceasta înseamnă că unii dintre ei sînt tratați prin mijloace conservatorii prea multă vreme, cînd aceste mijloace și-au pierdut utilitatea.

Tratamentul medical va fi, prin urmare, rezervat cazurilor de litiază renală necomplicată sau unor situații speciale:

— Calculii mici, imobili, fixați într-un calice, asimptomatici și care nu dilată calicele respectiv. Perfecționările instrumentarului endoscopic au permis recent dislocarea lor și extragerea lor cu sonde speciale.

— Plăcile Randall.

— Litiaza multiplă din acidoza tubulară renală.

— Nefrocalcinoza.

— Calculii coraliformi asimptomatici la persoanele *vîrstnice*.

Prin opoziție, tratamentul chirurgical trebuie întreprins *în toate cazurile* de litiază care se complică cu fenomene de obstrucție, infecție, care provoacă dureri sau care amenință integritatea rinichiului respectiv.

În principiu, *orice* calcul bazinetal cu conținut calcic, mobil în bazinetul renal, ale cărui dimensiuni, formă și structură externă nu-i mai permit eliminarea pe cale naturală trebuie operat fără întîrziere.

Vechea teorie de a aștepta „epuizarea potențialului litogen“ s-a dovedit eronată. Dimpotrivă, cu cît un calcul stă mai mult în cavități, cu atît leziunile secundare sînt mai greu reversibile, ele vor persista și după extracția chirurgicală și vor favoriza recidiva. Prin urmare, din moment ce ora tratamentului medical a fost depășită, tergiversarea este riscantă.

Tentativa de a eradica infecția urinară este practic sortită eșecului atîta vreme cît calculul rămîne în căile urinare, indiferent de antibiotic și doză. De altfel, dozele eventual eficace sînt de 30 de ori mai mari decît pentru infecţiile urinare fără calcul, ceea ce constituie încă un argument solid pentru intervenţia chirurgicală în calculul complicat cu pielonefrită.

Plecînd de la realitatea că, de fapt, nu există calcul renal inofensiv, vor fi operaţi şi calculii coraliformi, înainte ca ei să se infecteze (cînd nu au fost de la început!) sau să se complice cu uremie.

Instalarea unei obstrucţii ureterale complete cu stază urinară impune o intervenţie rapidă, pentru a preveni apariţia de leziuni renale ireversibile; aceasta poate consta într-o nefrolitotomie, o nefrolitotripsie percutană sau o litotripsie prin unde de şoc.

Intervenţiile chirurgicale adresate litiazei sînt în principiu conservatorii: se vor îndepărta toţi calculii şi toate fragmentele calculoase, prin cea mai simplă operaţie care prezervă parenchimul renal, corectează elementele anatomice de litogeneză, care restabileşte drenajul liber al urinii spre căile urinare inferioare şi previne recidiva.

Pielotomia cu diversele ei variante (pielotomie intramurală, pielocalicotomie etc.) reprezintă operaţia de elecţie.

După caz şi cu prudenţă, chirurgul recurge la incizarea parenchimului renal (nefrotomie) pentru extragerea calculilor, cunoscînd riscul hemoragic şi infecţios al acestui tip de operaţie.

Nefrectomia parţială este aparent ilogică, dar rămîne rezervată cazurilor cu leziuni localizate la polii organului, transformaţi în pungi uropionefrotice.

Nefrectomia totală unilaterală va fi indicată numai în cazurile în care întreg rinichiul este iremediabil compromis prin obstrucţie, infecţie sau combinaţia acestora, într-un cuvînt în cazul pionefrozei calculoase. Făcută într-un timp operator sau precedată de nefrostomie de drenaj, nefrectomia pentru pionefroză calculoasă rămîne o operaţie cu risc operator deloc neglijabil.

Litiaza renală bilaterală va fi abordată nu numai cu competenţă chirurgicală, dar şi cu gîndire fiziopatologică.

Dacă intervenind pentru litiaza renală unilaterală se pune în discuţie soarta rinichiului respectiv, în litiaza bilaterală se discută soarta bolnavului. Aplicăm şi aici aceleaşi criterii operatorii fiecărui rinichi în parte, conservînd la maximum. Chiar ceea ce pare iremediabil pierdut se poate recupera în anumite condiţii de suprimare a obstacolului de eradicare a infecţiei şi de restabilirea drenajului urinar.

Actul operator reprezintă doar o etapă a tratamentului litiazei renale, desigur, foarte importantă, prin implicaţiile pe care le are, prin dramatismul confruntării la masa de operaţie, dar totuşi numai o etapă. El va fi obligatoriu prelungit prin măsurile de prevenire a recidivei, prin tot ceea ce poate grăbi recuperarea şi consolidarea rinichiului operat. Operat sau nu, un bolnav litiazic rămîne litiazic toată viaţa şi de acest lucru trebuie să-şi aducă aminte şi el şi medicul care-l îngrijeşte.

În 1976, a fost propusă (Fernström şi Johansson) ca o alternativă a tratamentului chirurgical, în anumite situaţii, aşa-numita nefrolitotomie percutană, care constă într-o puncţie renală dirijată prin ultrasunet şi control radiologic, urmată de dilatarea canalului de puncţie şi introducerea prin acesta a unui nefroscop pînă în sistemul pielo-caliceal, prin care calculii mici pot fi extraşi, iar cei mari sînt pulverizaţi prin unde de ultrasunet sau prin unde de șoc electro-hidraulice. Indicația ideală pentru această procedură o constituie un pacient slab, purtător al unui calcul solitar cu diametrul de 1 cm. Intervenția are unele contraindicații și poate fi grevată de complicații (hemoragii, perforarea sistemului pielo-caliceal, pielonefrită, fistulă arterio-venoasă etc.) ce o fac să fie rezervată numai unor centre de specialitate dotate și cu aparatură de pulverizare a calculilor (3a).

Profilaxia litiazei renale și a recidivelor calculoase este centrată pe următoarele obiective:

1. Reducerea eliminării de substanțe litogene în urină (calciu, oxalat, urat) realizabilă în mai mică măsură prin regimul alimentar adecvat și predominant cu ajutorul unor medicamente. Cum însă această profilaxie medicamentoasă (amintită la diferitele tipuri de calculi) nu este lipsită de reacții adverse, ea nu va fi instituită decît în cazurile cu risc evident de litiază (de exemplu: hipercalciurie masivă) și sub un control atent. În infecțiile urinare cu germeni ureazo-pozitivi și risc crescut de „calculi de infecție“, formați din fosfat amoniaco-magnezian (struvit) a fost propus recent acidul acetohidroxanic care blochează ureaza bacteriană și rupe lanțul proceselor ce duc la formarea de calculi fosfatici. Pentru profilaxia calculilor asociați cu nivele urinare anormal de scăzute de citrat a fost propusă administrarea mai prelungită de citrat de potasiu.

2. Scăderea concentrației urinare a substanțelor litogene prin consum crescut de lichide (apă, ceaiuri diuretice). Deși această recomandare este rațională și eficace și în aparență ușor de aplicat, ea este dificil de realizat în practică pentru un timp îndelungat (uneori toată viața), datorită consumului foarte variat individual de lichide și lipsei de cooperare permanentă a pacientului. Consumul regulat de ape minerale este discutabil deoarece multe din ele conțin circa 100 mg calciu/l; consumul de băuturi alcoolice va fi oprit.

Se va evita consumul frecvent de laxative și purgative, care prin sustragerea unei cantități de lichide favorizează concentrarea urinii.

3. Influențarea pH-ului urinar, factor esențial pentru producerea calculilor, prin mijloacele arătate la tratamentul diverselor tipuri de calculi.

Realizarea satisfăcătoare a obiectivelor de mai sus presupune îndepărtarea prealabilă a calculului primar, un flux urinar fără obstacole și complianța bolnavului.

Mișcarea și exercițiile fizice, scăderea în greutate în caz de suprapondere, prevenirea și combaterea infecțiilor urinare, reglarea tranzitului intestinal, înlăturarea obstacolelor urinare, evitarea abuzului de preparate calcice, vitamină D_2 și alcaline, completează în mod util măsurile profilactice de mai sus.

BIBLIOGRAFIE

1. BLANDY J. — Urology, Ed. Blackwell, Scientific Publication, Oxford, Londra, Edinburgh, Melbourne, 1976.
2. BURGHELE TH. — Patologie chirurgicală, Ed. Medicală, București, 1972.
3. HAUTMANN R. — Entwicklung und Behandlung von Kalzium Oxalatsteinen, *Ther. Wsch.*, 1980, 30, 3 162—3 172.

22

TUBERCULOZA RENALĂ

Denumirea mai corectă este de tuberculoză urinară sau uro-genitală, însă controversele în acest sens persistă. Infecţia tuberculoasă a aparatului urinar şi-a modificat sensibil evoluţia în cursul ultimelor patru decenii, odată cu introducerea chimioterapiei antituberculoase (acidul para-aminosalicilic în 1940, streptomicina în 1944, hidrazida acidului izonicotinic în 1952 etc.).

În primul rînd, incidenţa ei a scăzut simţitor în întreaga lume. Unele ţări s-au grăbit chiar să-i anunţe dispariţia, însă acest entuziasm s-a dovedit prematur, pentru că tuberculoza renală continuă să persiste pretutindeni, iar pe alocuri înregistrează chiar o revenire (incidenţă între 2 şi 10 cazuri $^0/_{000}$), mai ales în ţările în curs de dezvoltare.

În al doilea rînd, tratamentul specific a redus numărul operaţiilor mutilante (nefro-ureterectomia), în favoarea intervenţiilor reconstructive, deoarece tendinţa necrozant-cazeificantă şi distructivă, comună oricărei forme de tuberculoză viscerală, a fost contrabalansată de cea sclerozant-cicatrizantă, o veritabilă a doua maladie amplificată de tratamentul specific.

S-a modificat concomitent atît biologia microorganismului infectant, cît şi a macroorganismului infectat: au apărut tulpini rezistente, care determină o evoluţie particulară a îmbolnăvirii. Iniţial cunoscută ca boală a adultului tînăr, astăzi se înregistrează cazuri de tuberculoză renală atît la copii, cît şi la foarte vîrstnici, motive suficiente pentru reconsiderarea problemei.

Etiopatogenie. Agentul patogen este bacilul Koch care face parte din grupul *Mycobacterium*, clasa Actinomicetelor, împreună cu *M. bovis*, *M. africanum* şi alte microbacterii atipice (M. Xénopei etc.). Unele dintre acestea, ca *M. Smegmatis*, pot coloniza saprofit căile uro-genitale. Este un germen strict aerob, se divide lent şi creşte pe medii speciale (Löwenstein-Jensen, Youmans, Petragnani), pe unele medii sintetice (Lauton, Twen 80), sau în culturi de ţesuturi sau celule.

Infecţia tuberculoasă este sistemică şi multifocală. În acest cadru, tuberculoza renală nu este niciodată primitivă, ci întotdeauna secundară unui focar de primoinfecţie, de cele mai multe ori pulmonar (foarte rar osos, pleural sau ganglionar). Tuberculoza renală este prin urmare manifestarea locală a infecţiei tuberculoase generale.

Pe fondul vaccinării organismului indusă de focarul tuberculos originar, la aproximativ 3—6 luni evoluează faza de bacilemie, care realizează diversele tuberculoze viscerale.

Cronologic, inocularea rinichiului are loc cu cantități mici de bacili atenuați ca virulență, spre sfîrșitul fazei bacilemice, mult după manifestările meningeale, osteo-articulare, pleuro-peritoneale etc., dar înaintea tuberculozei bronho-pulmonare, consecință a reinfectării pe cale aeriană. Cu toate că asupra acestui punct de vedere au existat multe controverse, ciclul descris de Ranke trebuie acceptat în continuare (plămîn — tuberculoze viscerale — plămîn), astfel că, parafrazînd, bolnavul cu tuberculoză urinară vine de la sanatoriul balneoclimatic marin și, trecînd prin clinica de urologie, se îndreaptă spre cel montan!

Embolia bacilară însămînțează rinichiul (cu mare probabilitate ambii rinichi) la nivelul cortexului, creînd o leziune tuberculoasă a tubilor contorți, așa-numitul „stadiu inițial parenchimatos al tuberculozei renale“, mut clinic și radiologic, care cel mai adesea se vindecă spontan, dar se și poate extinde spre piramida medulară aferentă, unde ulcerează mucoasa caliceală, deschizîndu-se în bazinetul renal. Aici provoacă leziuni mucoase și submucoase pielo-caliceale, tuberculoza renală deschisă, cu eliminare în urină de leucocite și b. Koch, care se extind retrograd la alte zone renale, eventual interesînd tot parenchimul renal în decursul următorilor ani sau chiar zeci de ani. În continuare, bacilii tuberculoși „coboară cursul urinii“, provocînd leziuni descendente în bazinet, ureter, vezica urinară, uretră și „urcă cursul spermei“ (legea lui Cayla), determinînd leziuni specifice în prostată, veziculele seminale, canalele deferente, epididim, testicul.

Inocularea aparatului genital poate avea loc și pe cale limfatică, datorită bogatelor anastomoze existente în pelvis între limfaticele aparatului urinar inferior și cel genital, ceea ce ar explica localizarea preferențială de aceeași parte a diverselor leziuni tuberculoase (unilateralizarea leziunilor) urinare și genitale.

În acest fel s-a născut conceptul de tuberculoză urogenitală, verificabil în multe cazuri, dar nu în toate: existența unor forme izolate de tuberculoză genitală, mai ales la femeie, în mod sigur neasociate tuberculozei urinare, pledează și pentru posibilitatea și probabilitatea unei inoculări hematogene izolate a aparatului genital (3—5% din cazuri), cu formarea de forme primare în epididim sau prostată, de unde pe cale canaliculară sau limfatică se infectează canalul deferent și vezicula seminală.

Morfopatologie. În 10—15% din cazuri ambii rinichi sînt afectați de infecția tuberculoasă. Leziunile tuberculoase inițiale sînt minime și nu modifică nimic din aspectul exterior al rinichiului. Ele trebuie căutate atent pe secțiuni seriate, fiind reduse la mici exulcerații ale mucoasei, localizate de obicei în șanțul pielocaliceal. Microscopic, acestea se prezintă ca ulcerații mucoase localizate, cu infiltrații fibrino-leucocitare, celule epitelioide și multinucleate gigante dispuse în foliculi, înconjurați de infiltrații limfoide periferice, uneori cu degenerescență cazeoasă centrală. Predomină leziunile exsudative cu infarctizări hemoragice și reacție productivă foliculară.

Treptat, leziunea progresează centrifug (se întinde în pată de ulei) spre cortex, distruge papila și realizează o cavernă reniculară (Gouygou) deschisă în calicele care drenează papila respectivă (cavernă de tip Semb I). S-a constituit, astfel, leziunea distructivă ulcero-cazeoasă caracteristică. Alături de leziunile de cavitație și cazeificare, alte leziuni se cicatrizează, obliterează calicele, se organizează în cavități pline cu conținut mastic, gelatinos (cazeum ramolit) sau clar (caverne deterjate pseudochistice). Prin stenozarea gîtului calicelor, acestea se dilată formînd pseudocaverne ce se transformă în caverne închise, cînd stenozarea devine completă. Stenoza zonei uretero-bazinetale duce la apariția unei pionefroze. Rinichiul este mărit de volum, cu puternică reacție perinefretică, boselat, uneori cu incizuri provocate de scleroza retractilă. Pe secțiune se observă un mozaic lezional de ulcerații, papile amputate, caverne excluse sau comunicînd cu cavitățile pielo-caliceale (caverne de tip Semb III).

În forma maximă, rinichiul se transformă într-o pungă pionefrotică fără valoare funcțională, veritabil abces rece tuberculos, care comunică distal cu conductele sau ulcerează în atmosfera perirenală. Nu lipsesc nici depunerile calcice în pereții cavităților neoformate sau organizate, formînd calculi neregulați pielo-caliceali.

Alteori, predomină leziunile de tip regresiv, care realizează rinichiul plurilobulat, cu conținut cazeos deshidratat, rinichiul mastic, cu ureter obliterat și bazinet atrofiat (formă de autonefrectomie). Rareori prevalează dilatația cavităților sub forma hidronefrozei tuberculoase.

Între formele rare de tuberculoză renală cităm interesarea miliară, concomitentă cu tuberculoza generalizată și forma atrofică.

Prin extensie continuă sau limfatică submucoasă, leziunile tuberculoase afectează în sens distal bazinetul, ureterul și vezica urinară, luînd aspecte variabile și intricate de leziuni exsudative ulcero-cazeoase, productive foliculare sau fibroase obliterative.

Ureterul este interesat, de obicei, în totalitate, dar se remarcă și ureterite tuberculoase segmentare, localizate subpielic sau la nivelul implantației ureterovezicale, responsabile de unele hidronefroze bacilare sau uretero-hidronefroze.

Leziunile vezicale sînt întotdeauna secundare celor renale, la început fiind cantonate în jurul meatului ureterului care a vehiculat materialul bacilifer și în domul vezical (prima porțiune vezicală atinsă de ejaculatul ureteral).

Ele sînt reprezentate de granulații gălbui caracteristice (tuberculi) și ulcerații, la care se asociază edem, congestie mucoasă și diverse grade de cistită exsudativ-hemoragică, pînă la cistită hipertrofică. Leziunile sînt dispuse în insule care pot conflua interesînd întreg organul. În stadiul tardiv, procesul de stabilizare și vindecare determină o infiltrație fibro-conjunctivă, scleroză și retracție ireversibilă, vezica se micșorează, meatul ureteral devine beant, permițînd refluxul vezico-ureteral.

Prostata tuberculoasă este rar mărită de volum, dar constant neregulat-nodulară, de consistență variabilă, datorită indurației fibroase, uneori cu depuneri calcice importante și zone de necroză și excavare.

Canalul deferent tuberculos se prezintă ca un cordon uniform îngroșat sau moniliform, cu aspect de șirag de mătănii, cu reacție plastică solidarizînd — în unele cazuri — elementele cordonului.

La bărbații în perioadă sexuală activă (20—50 de ani), epididimul — infectat predominant pe cale canaliculară — se prezintă mărit de volum, mai ales la nivelul globului minor, ferm, dureros, liber sau aderent la testicul sau la piele. Leziunea microscopică este tuberculul descris, care poate abceda și ulcera la piele, formînd o fistulă cronică scrotală postero-laterală.

Interesarea bacilară izolată a globului major pare să ateste ipoteza însămînțării hematogene a organelor genitale intrascrotale.

Există și cazuri în care leziunile îmbracă un caracter exsudativ important, cu reacție edematoasă și inflamatorie care simulează epididimita acută nespecifică (Duplay).

Testiculul rămîne indemn, exceptînd cazurile de interesare directă prin propagare de la epididim.

Leziunile tuberculoase peniene constituie rarități clinice, stabilite fie prin inoculare directă (în timpul circumciziei), fie transmise sexual (endometrită tuberculoasă sau chiar prin ejaculatul bacilifer al bărbatului respectiv; de remarcat că vaginul nu se tuberculizează în acest fel).

Tot relativ rare sînt *leziunile uretrale,* la început tubercular-ulcerative, urmate de scleroză și stenozarea lumenului. Stricturile tuberculoase sînt multiple, rare și secundare leziunilor bacilare supraiacente.

Afectarea organelor uro-genitale în tuberculoza renală este mai frecventă la bărbați (circa 10%) decît la femei (2%).

Tablou clinic. Forme clinice. Tuberculoza urinară nu are nici un simptom sau semn clinic specific, dar prezența unora sau înmănuncherea altora devine sugestivă.

Ca semne generale, pot fi notate slăbiciune generală, pierdere ponderală, febră mică vesperală, transpirații nocturne.

Piuria izolată poate fi, în unele cazuri, singurul semn de tuberculoză renală (piurie amicrobiană pe frotiurile directe sau însămînțările pe medii obișnuite), asociată alteori cu hematurie microscopică. Durerea renală și hematuria macroscopică sînt manifestări inconstante, mai ales ultima (5—10% din cazuri).

Cea mai frecventă formă de manifestare clinică a tuberculozei urinare (circa 80% din cazuri) este cistita cronică, cu piurie moderată (urină mată), polachiurie diurnă și nocturnă (în tot cursul nopții), dureri rebele la medicația obișnuită, urină cu pH acid, abacteriană pe frotiul colorat Gram sau pe însămînțări obișnuite, survenind de obicei la tînăr sau la adult cu trecut (sau prezent) bacilar. Orice cistită refractară la tratament sau recidivantă, cu leucociturie abacteriană și pH acid este suspectă de a fi de natură tuberculoasă.

După expresia lui H. Cabot, „rinichiul este un organ nearticulat, vezica urinară reprezintă coardele lui vocale“, ceea ce vrea să sugereze că tuberculoza renală se evidențiază clinic prin simptomatologia vezicală.

În funcție de prevalența simptomelor și de asocierea lor, în tuberculoza renală s-au descris mai multe forme clinice: hematurică (hemoptizie renală), albuminurică (însoțind de obicei evoluții latente), dureroasă (colici renale prin stenoză ureterală), pseudoneoplazică (rinichi mastic mare), febrilă (prin suprainfecție).

În alte cazuri, tuberculoza renală evoluează asociat cu litiaza urinară, hipertensiunea arterială, cancerul renal, hidatidoza renală, sau provoacă o insuficiență renală cronică (rar acută), prin distrucția cazeoasă a parenchimului renal sau sufocarea acestuia de către hiperpresiunea provocată de leziunile obstructive.

Infecțiile urinare cu germeni gram-negativi banali *(E coli etc.)* modifică manifestările clinice, dar mai ales falsifică rezultatul bacteriologic, impunînd în primul rînd sterilizarea urinii și apoi efectuarea investigațiilor specifice.

La femeile gravide, tuberculoza renală are relativ aceeași evoluție, cu deosebirea că infecția colibacilară este mai frecventă, cu consecințele descrise.

Așa cum am amintit, tuberculoza urinară este foarte rară la copii. Noi am avut sub observație o fetiță de 5 ani, care a scăpat vaccinării antituberculoase și a dezvoltat leziuni pulmonare și renale bilaterale de tip ulcerocazeos; după stabilizarea leziunilor prin tratament, i s-a practicat nefrectomie stîngă polară inferioară, cu rezultat care se menține foarte bun la 2 ani.

Relația clinică între tuberculoza urinară și cea genitală a bărbatului (poate și a femeii) se deduce din mecanismul lor patogenic. Ele pot evolua concomitent sau succesiv, cu precesiune urinară sau genitală.

Astfel, epididimita cronică fistulizată este aproape sigur bacilară și impune efectuarea urografiei și căutarea BK în urină pentru a depista o tuberculoză urinară care evoluează latent sau relicvatele ei.

Inversul este de asemenea posibil: bolnavul cu cistită bacilară poate să dezvolte ulterior o epididimită tuberculoasă. Totuși, trebuie subliniat că tuberculoza genitală poate evolua complet independent de cea urinară (inoculare hematogenă), iar un tuberculos renal poate avea epididimită nespecifică.

Oricum, examinarea atentă a organelor genitale externe și interne la ambele sexe, poate aduce elemente de precizie la un tablou urinar dubios: nodul epididimar+canal deferent nodular+veziculită-prostatită sugerează tuberculoza și orientează investigațiile ulterioare în acest sens, după cum sterilitatea inexplicabilă, asociată cu endometrită rebelă la o femeie cu trecut bacilar sau cistită rebelă are aceeași semnificație.

Afectarea concomitentă a organelor genitale interne masculine (prostata, vezicula seminală) se manifestă rareori cu tulburări subiective senzație de presiune în regiunea anală, tulburări de micțiune, scăderea libidoului și a potenței). Tușeul rectal al prostatei percepe de obicei cordoane, plăci sau noduli indurați. Veziculele seminale adesea se palpează sub forma unor cordoane dure.

Examene paraclinice. *Investigații radiologice.* Radiografia directă poate arăta calcificări difuze ale parenchimului renal, interesînd arii de mărimi variabile sau întregul rinichi, care poate fi mărit, atrofic sau de volum normal, fie formațiuni calcare sub formă de calculi, de obicei neregulați, cu forme bizare, deosebiți de calculii obișnuiți ai nefrolitiazei. Un rinichi nefuncțional cu calcificări difuze este aproape sigur bacilar (Witten).

Impregnarea calcică, vizibilă mai bine pe nefrotomografii, poate interesa rar ureterul, foarte rar vezica urinară și mai des prostata, unde nu are alte elemente de diferențiere față de litiaza prostatică obișnuită decît baciluria.

Chiar leziunile bacilare ale canalului deferent se pot impregna calcar, prezentîndu-se ca granulații neregulate intralumenale, diferite de calcificările liniare parietale din canalul deferent al bolnavilor diabetici.

Tot pe radiografia directă se pot observa leziuni osoase bacilare (vertebrale, coxo-femurale), ganglioni mezenterici calcificați, abcese ale mușchiului psoas, granuloame splenice etc., toate contribuind la stabilirea etiologiei leziunii renale.

Desigur că nu va fi uitat filmul pulmonar, pe care se pot constata vestigiile afectului primar bacilar, focare Simon calcificate, sau adenopatia hilară.

Urografia (fig. 22.1, 22.2., 22.3). În faza parenchimatoasă a tuberculozei renale, urografia este perfect normală. Semnele urografice apar odată cu ulcerarea leziunilor în calice și extensia lor la nivelul cavităților și conductelor urinare. Ele se caracterizează printr-un mare polimorfism, care aproape desfide clasificarea în tipuri sugestive, fiind rezultatul com-

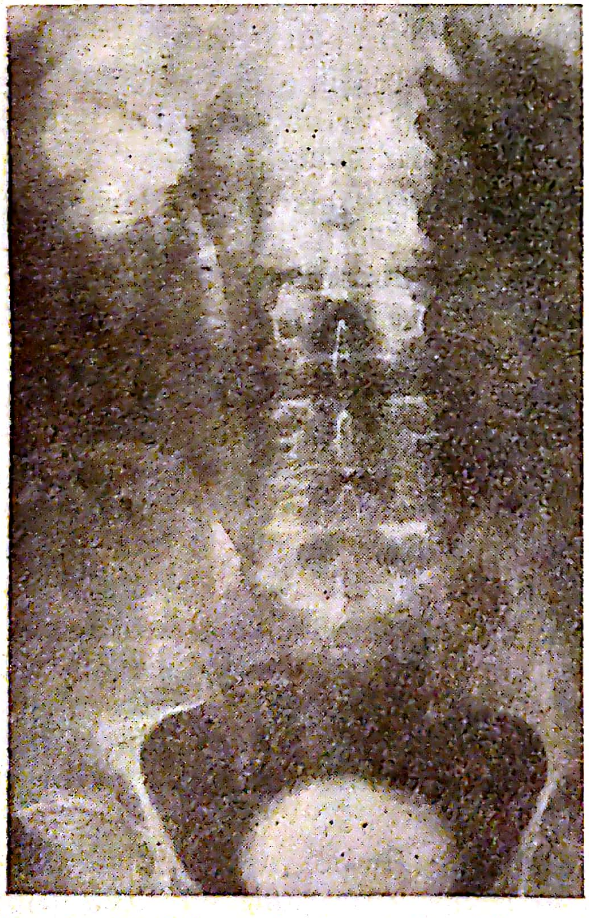


Fig. 22.1. Tuberculoză renală bilaterală complexă. Pielonefrită tuberculoasă dreaptă avansată. Tuberculom al polului superior al rinichiului stîng.

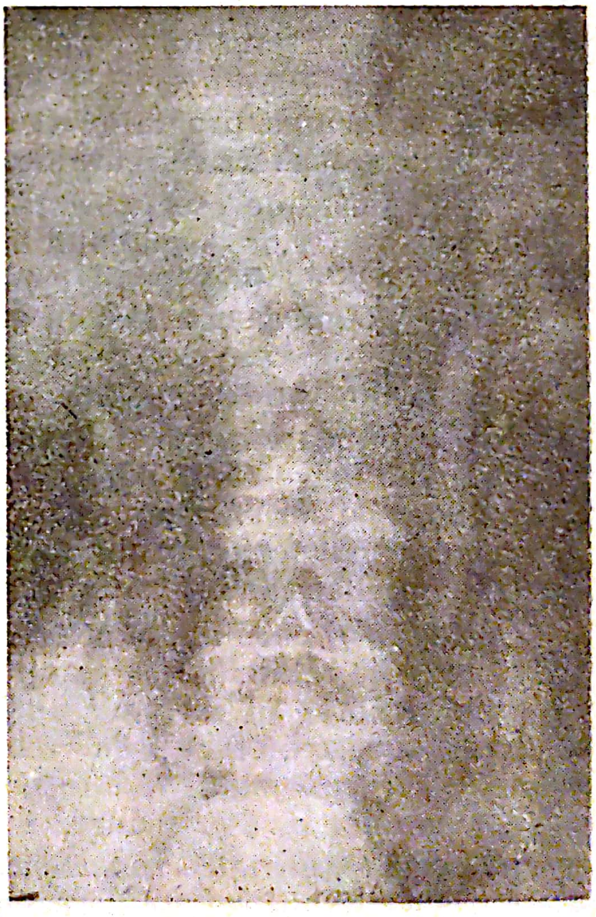


Fig. 22.2. Tuberculoză renală bilaterală. Pionefroză stîngă. Stenoză tuberculoasă a joncțiunii pielo-ureterale pe dreapta. Vezică mică. BK prezent în urină.

Fig. 22.3. Rinichi bacilar distrus, leziuni avansate de ureterită. Aspect uretero-pielografic.

binației dintre procesele distructiv-cazeoase și cele cicatrizant-stenozante, cu caracteristicile tuberculozei, care aci distruge, aci construiește.

Coexistența în aceeași arie renală a leziunilor de vîrstă diferită, cele proaspete exsudative invecinînd leziuni stinse, calcificate, conferă tuberculozei renale o mare varietate de aspecte urografice, ceea ce face ca, în cele din urmă, nici un semn radiologic să nu mai fie patognomonic.

Urografia, deci, sugerează tuberculoza renală, o face probabilă, o impune chiar, dar nu o certifică niciodată, acest rol revenind în exclusivitate examenului bacteriologic.

În stadiile inițiale, leziunea se manifestă ca o eroziune minimă piramidală, descrisă radiologic drept calice mîncat de molii sau calice în fulg de pasăre. Odată cu progresiunea necrozei, se instalează cavitația, care pune în comunicare calicele tuberculizat cu caverna parenchimatoasă prin traiecte fistuloase neregulate, vizibile sau nu pe clișeul urografic. Pot fi interesate unul, mai multe sau toate calicele, realizînd imagini bizare. Concomitent, are loc cicatrizarea lor scleroasă și a infundibulilor caliceali, cu formarea de stricturi de conducte sau cavități, care antrenează amputații de întinderi variabile, distensii cavitare (imagine în floare de margaretă, picior de elefant etc.), pseudochisturi sau dispariția unor calice prin ocluzia gîtului lor. Nu rareori leziunile conglomerează, realizînd pseudotumori solide, greu de diferențiat de tumorile adevărate, mai ales cînd se adaugă depunerile calcice.

Cazeificarea extensivă asociată obstrucției căii urinare determină defuncționalizarea rinichiului, autonefrectomia lui sub forma particulară cunoscută sub numele de rinichi mastic.

La nivelul ureterului, aspectele variază de asemenea în funcție de felul și vîrsta leziunilor. Cele edematoase, cu infiltrație slabă, ulcerative, determină îngustări de lumen, contururi estompate sau dilatații, în timp ce fibrozele constrictive se localizează preferențial la extremități. Ureterul poate fi și dilatat, consecutiv unei stenoze ureterale jos situate. Aspectul de ureter drept, liniar și rigid pledează pentru afectarea sa. Ureterul moniliform, cu multiple dilatații, ureterul rectiliniu sau ureterul scurtat sînt alte aspecte, care sugerează tuberculoza. Unele aspecte anatomice ale tuberculozei urinare impun efectuarea uretero-pielografici retrograde cu sonda butonată Chevassu, dar actualmente urografia prin perfuzarea cu cantități mari de substanță de contrast și clișee nefrotomografice reușește în aproape toate cazurile să aducă precizările necesare. Pielografia retrogradă rămîne indispensabilă cazurilor cu rinichi mut urografic, unde pune în evidență mozaicul de leziuni distructive și retractil-fibroase parenchimo-caliceale.

În fazele active ale bolii, cistografia urografică sau de repleţiune evidențiază capacitatea scăzută, spasticitatea și îngroșarea detrusorului, amputațiile în „acoperiș de casă". În fazele tardive, vezica este transformată scleros, mică, uneori atrasă de partea leziunii ureterale; trigonul rămas suplu se dilată compensator, deschide colul vezical, antrenează în dilatație și uretra posterioară, care se „vezicalizează", determinînd ascensiunea aparentă a inserției uretero-vezicale (ureterele par că se varsă în domul vezical).

Arteriografia renală are contribuție diagnostică limitată, fiind mai utilă pentru decizia în operațiile conservatoare (nefrectomia parțială etc.).

Cistografia de umplere sau dinamică a pierdut din valoarea informativă a deceniilor trecute, datorită tot urografiei cu perfuzie; ea contribuie la diagnosticul vezicii mici fibroase sau evidențiază reflexul vezico-ureteral consecutiv ulcerațiilor meatului uretero-vezical.

Cistoscopia efectuată sub anestezie generală, cu relaxare musculară, aduce date importante atît pentru diagnosticul pozitiv, caracteristice fiind granulațiile gălbui, (tuberculi miliari) de mărimea unei semințe de muștar, cu un halou roșu hiperemic, diseminate predominant în trigon și ulcerațiile cu margini decolate, cît și pentru stabilirea extensiei procesului tuberculos. Unele cistite bacilare hipertrofice îmbracă aspect tumoral, precizarea naturii fiind furnizată numai de examenul histologic. Cantonarea leziunilor în jurul meatelor ureterale reprezintă alt semn sugestiv de tuberculoză. Cu acest prilej se va recolta urină pentru studii bacteriologice, eventual se va face cateterismul retrograd, cu recoltare de urină renală în același scop.

Veziculografia este uneori necesară pentru a stabili starea veziculelor seminale și extensia procesului tuberculos.

Examenul bacteriologic. Prezența b. Koch în urină reprezintă singurul semn de certitudine al tuberculozei urinare (încă nu s-a dovedit posibilitatea bacilurіei izolate, fără leziuni parenchimatoase).

În aproximativ 85% din cazuri, b. Koch poate fi depistat prin examenul direct pe lamă al urinii matinale proaspete, colorată după metoda Ziehl-Nielsen. Rezultatul nu va fi dat decît după examinarea urinii recoltate în trei dimineți consecutive (dacă se poate chiar șase) și după multe ore de inspectare atentă cu răbdare, a lamelor (o singură examinare nu dă mai mult de 30—34% rezultate pozitive!).

Răspunsul negativ al baciloscopiei directe nu exclude diagnosticul de tuberculoză urinară, date fiind raritatea baciluriei în unele cazuri, eliminarea intermitentă în urină sau leziunile tuberculoase excluse de restul tractului urinar.

De fapt nici prezenţa pe lamă a bacililor acidoalcoolorezistenţi nu certifică în mod absolut că este vorba de tuberculoză, deoarece şi alţi bacili prezintă caracteristici asemănătoare (*B. Xenopei,* de pildă). Pentru a evita confuziile repetabile, se recomandă cultivarea urinii pe medii speciale (Löwenstein, Petragnani etc.) care se pozitivează după 7—15 sau chiar 40 de zile. Nici această metodă nu este lipsită de erori, astfel că inocularea urinii la cobai poate aduce garanţii suplimentare, cu condiţia ca cobaiul să nu fie imunizat sau să moară înainte de cele 6 săptămîni cît este necesar pentru tuberculizarea lui. Inocularea într-un ganglion limfatic scurtează acest termen la 7 zile, iar în glanda mamară a cobăiţei care alăptează, la 4 zile. Nici aici rezultatul negativ nu exclude tuberculoza, dar cel puţin rezultatul pozitiv furnizează proba absolută pentru diagnostic. Subliniem că alte micobacterii, zise oportuniste, de pildă *Mycobacterium Kansassi,* cresc mai repede pe mediile de cultură, sînt mai cromatice, nu formează lanţuri şi nu omoară cobaiul.

Alte examene de laborator pot aduce informaţii orientative: albuminurie persistentă (Teissier o consideră semn precoce, care precede alte manifestări, de unde şi numele de albuminurie pretuberculoasă), piurie sterilă, VSH accelerată, anemie şi hiperazotemie, în fazele înaintate. Testul pozitiv la tuberculină nu are valoare diagnostică; cel negativ poate infirma tuberculoza.

Diagnosticul pozitiv, sugerat de examenul clinic şi examenul rutinier al urinii (pH acid, leucociturie abacteriană), este confirmat numai de descoperirea b. Koch (culturi şi inoculare la cobai). El trebuie completat cu precizarea extensiei şi sediului procesului ce se obţine prin urografia cu perfuzie, uretrocistoscopia şi uretrograma retrogradă. Diagnosticul trebuie să precizeze şi starea organelor uro-genitale (indemne, suspecte sau afectate concomitent).

Diagnosticul diferenţial trebuie să excludă toate maladiile urinare şi genitale care pot simula tuberculoza.

În primul rînd menţionăm cistita şi pielonefrita bacteriană, mai ales că aproximativ 15—25% din tuberculoze se suprainfectează cu piogeni banali.

Unele dificultăţi ridică cistita interstiţială, sindroamele uretrale, cistopatiile endocrine şi metabolice etc.

În diagnosticul leziunilor renale vor fi excluse nefrolitiaza, nefrocalcinoza, pielonefrita xantogranulomatoasă, papilita necrotică, rinichiul în burete, neoplasmul şi alte afecţiuni care realizează anomalii caliceopiramidale sau cavitaţie, cu sau fără impregnări calcare (coccidiomicoză renală), rinichi muţi etc.

Erori relativ frecvente sînt legate de diagnosticul etiologic al unei epididimite cronice. Opinia că globul mare epididimar mărit înseamnă infecţie hematogenă, deci tuberculoză, iar globul minor afectat epididimită nespecifică, instalată pe cale deferenţială, nu corespunde integral realităţii.

Din experiența noastră, nici caracterul moniliform al canalului deferent, nici leziunea bipolară (epididim+veziculă seminală corespunzătoare), nici aderența în suprafață nu înseamnă obligatoriu tuberculoză. Singurul semn clinic de mare probabilitate rămîne fistula epididimoscrotală cronică, cu debit mic și secreție cu puroi slab legat.

Complicațiile sînt condiționate de: severitatea leziunilor, stadiul lor în momentul descoperirii, capacitatea reactivă a organismului, vîrstă, coexistențe morbide (insuficiență hepatică, tuberculoză pulmonară etc.) și eficacitatea tratamentului tuberculostatic.

La nivelul rinichiului, o pungă pionefrotică se poate rupe sau ulcera în atmosfera perirenală, producînd o colecție purulentă adiacentă rinichiului. Au fost citate litiaza renală secundară și insuficiența renală în caz de leziune bilaterală.

Rinichiul mic sclero-atrofic generator de hipertensiune arterială constituie o eventualitate rară.

Rinichiul mastic exclus nu poate fi considerat o formă de vindecare a tuberculozei, deoarece în cazeum persistă bacili activi, neatinși de tuberculostaticele utilizate, capabili oricînd să disemineze într-un moment de depresiune imunitară. În consecință, el va fi îndepărtat chirurgical.

Infecțiile cu piogeni banali reprezintă o complicație frecventă (15—25%). Cel mai frecvent agent patogen în cauză este *E. coli* (pînă la 70%); mai rar sînt întîlniți *Pseudomonas, Proteus, Klebsiella*. Factorul favorizant cel mai obișnuit al infecției este obstacolul în curgerea urinei, produs de modificări cicatriceale parietale; în asemenea cazuri tratamentul medical al infecției mixte este adesea ineficace, necesitînd îndepărtarea obstacolului urinar.

Evoluția leziunilor ureterale este hotărîtoare pentru soarta rinichiului supraiacent. Stenozele secundare vindecării leziunilor bacilare sînt foarte frecvente și riscă să compromită funcționalitatea, deși tuberculoza ca boală este controlată.

La nivelul vezicii urinare, cea mai frecventă complicație este vezica mică scleroasă, cu pierderea capacității funcționale și transfer retrograd de presiune hidrostatică, generată de uretero-hidronefroza bilaterală și insuficiența renală. Urmează refluxul vezico-ureteral, de obicei unilateral, care duce inevitabil la hidronefroză atrofică.

Tuberculoza genitală masculină se complică cu orhite de vecinătate, urmate de atrofie progresivă a glandei și obstrucții epididimo-deferențiale care conduc la sterilitate, cînd sînt bilaterale.

La femeie, tuberculoza genitală se manifestă deseori pe plan clinic prin complicația ei, sterilitatea.

Tratament. Tuberculoza urinară trebuie tratată ca manifestare locală a infecției bacilare generale, în primul rînd deci prin măsuri medicale specifice, la care se asociază măsuri nespecifice de creștere a rezistenței organismului și echilibrare metabolică. Chirurgia intervine într-o etapă mai tardivă și va fi cît mai conservatoare.

Odihna fizică și intelectuală sînt necesare. De preferință, tratamentul se va începe cu bolnavul internat într-un sanatoriu profilat pentru tuberculozele extrapulmonare, cel puțin în cursul curei de atac, care durează 2—3 luni. Sînt permise totuși exercițiile fizice și activitățile care nu produc oboseală.

Chimioterapia antituberculoasă include droguri cu valoare terapeutică și efecte secundare diferite, ceea ce obligă la selectarea judicioasă a schemei terapeutice pentru fiecare bolnav în parte.

Unele chimioterapice mai păstrează doar un interes istoric (Tebezonul, de pildă), altele sînt nou venite în armamentul antituberculos și sînt cunoscute mai puțin. După eficacitate, ele au fost împărțite în droguri de primă linie și altele secundare. În prima categorie se situează hidrazida acidului izonicotinic, streptomicina, rifampicina, etionamida și etambutolul; în cea de a doua, cicloserina, PAS-ul, pirazinamida, capreomicina. În prezent, există opinii care dislocă streptomicina din primul grup, trecînd-o în rîndul tuberculostaticelor secundare.

Indiferent de schema aleasă, chimioterapia antituberculoasă se bazează pe trei principii fundamentale:

1. Se vor utiliza asociații chimioterapice, mai eficace decît fiecare drog în parte și care predispun mai puțin la dezvoltarea rezistenței la drogurile respective. Tratamentul monomedicamentos are eficacitate scăzută, provoacă rezistență și va fi evitat.
2. Chimioterapicele vor fi alese în funcție de sensibilitatea germenului.
3. Tratamentul va fi continuu și prelungit, pe o perioadă de aproximativ doi ani de zile.

Ultimul principiu a suferit recent modificări, în sensul că utilizarea drogurilor foarte active, de tipul rifampicinelor, poate permite scurtarea tratamentului pînă la 6 luni (Gow). Acest entuziasm pare prematur pentru alții (Lattimer) care nu reduc durata tratamentului sub 1 an, care rămîne totuși sub recomandarea clasică.

Pînă nu demult, schema terapeutică obișnuită era:

Streptomicină	1 g i.m.	zilnic
H.I.N.	300 mg oral	
P.A.S.	15 g oral	

timp de 3—6 luni, urmată în continuare, pînă la doi ani, de asociația H.I.N.+P.A.S.

În prezent, noi folosim asociația Streptomicină 1 g i.m.+H.I.N. 500 mg i.v. zilnic, timp de trei luni, urmată de asociația H.I.N. 500 mg oral+ Etambutol 25 mg/kilocorp/zi oral, zilnic pînă la 12 luni, după care se face bilanțul rezultatului.

Cum însă streptomicina este utilizată mai rar, iar unii terapeuți își fac un titlu de glorie în a vindeca tuberculoza urinară fără nici o injecție, schema care se impune tot mai mult constă din:

Rifampicină	450 mg
H.I.N.	300 mg
Etambutol	800 mg

pe cale orală, zilnic, timp de 3 luni, apoi în continuare 9 luni, zilnic:

Rifampicină	450 mg
H.I.N.	300 mg

S-a propus şi scurtarea duratei tratamentului pînă la 6 luni (J. Gow), aplicîndu-se următoarea schemă terapeutică:

Rifampicină	600 mg
H.I.N.	300 mg
Pirazinamidă	1 g
Vitamina C	1 g

zilnic, timp de două luni, urmată timp de alte 4 luni, tot zilnic, de:

Rifampicină	900 mg
Pirazinamida	1,5 g
Vitamina C	1 g

Există însă destule obiecţii faţă de această propunere, astfel că o prezentăm numai pentru informare, rămînînd la schema clasică de aproximativ doi ani, primul an de tratament propriu-zis, al doilea an de consolidare prin cure intermitente.

Tabelul 22.1 reproduce, după J. Gow, toxicitatea diverselor tuberculostatice:

Tabelul 22.1

H.I.N.	— erupţii cutanate	— nevrite periferice
Streptomicină	— erupţii cutanate — febră	— ototoxicitate
P.A.S.	— erupţii cutanate — febră	— hepatită — tulburări gastrointestinale
Ethionamida		— hepatită — tulburări gastrointestinale
Pirazinamida		— hepatită — hiperuricemie
Cicloserina		— tulburări psihice
Etambutolul	— erupţii cutanate	— tulburări de vedere — nevrite periferice
Capreomicina		— ototoxicitate — insuficienţă renală
Rifampicina		— hepatită — trombocitopenie

O atenţie particulară trebuie acordată tratamentului cu Rifampicină. Aceasta produce anticorpi antirifampicină care, în contact cu antigenul, pot provoca insuficienţe renale severe. Din acest motiv, tratamentul cu Rifampicină se va face continuu. Suprimarea ei din tratamentul tuberculostatic va fi definitivă, nefiind permisă readministrarea.

Asocierea corticoterapiei la tuberculostaticele sus menţionate are valoare terapeutică foarte controversată. Noi am administrat Prednison, cîte 20 mg zilnic, oral, timp de 3 luni, în cazurile cu tendinţă la stenoze ureterale, mai ales cînd am inserat sonde ureterale modelante, care să prevină „cea de a doua maladie“ menţionată anterior.

Eficacitatea tratamentului va fi controlată după primele 60—90 de zile (şi ulterior periodic), urmărindu-se sterilizarea urinii, diminuarea leucocituriei, normalizarea VSH şi ameliorarea imaginilor urografice.

Leziunile distructive renale progresează sub tratament fie din cauza ineficacităţii drogurilor utilizate (persistă baciluria, piuria etc.) fie din cauza stenozării ureterale (se accentuează dilataţia conductelor). În primul caz se recurge la altă schemă terapeutică, în al doilea caz se intervine chirurgical.

Leziunile bilaterale severe, însoţite de insuficienţă renală, vor fi tratate timp mai îndelungat, excluzînd streptomicina din schema terapeutică. Dozele vor fi adaptate fiecărui caz, urmărindu-se atent creatinina plasmatică, ureea sanguină, probele funcţionale hepatice etc.

Următoarea formulă poate indica mai obiectiv dozele care vor fi utilizate:

$$\text{doza normală} \times \frac{\text{clearance creatinină}}{100}$$

Leziunile obstructive pielo-ureterale bilaterale sau la cei cu rinichi unic determină insuficienţă renală propriu-zisă, care răspunde mediocru sau deloc la tratamentul tuberculostatic. Dacă ureea sanguină creşte rapid, va fi necesară ureterostomia, pielostomia sau nefrostomia de drenaj, după care se va continua tratamentul chimiostatic recomandat.

Cistita bacilară face parte din tabloul tuberculozei renale. Leziunile foarte extinse, provocînd polakiurie şi dureri chinuitoare, pot fi influenţate în bine prin instilaţii intravezicale cu H.I.N. 5% în parafină lichidă (30 ml la 8 ore).

Leziunile bacilare epididimare vor fi tratate cu tuberculostatice potrivit schemei prezentate, deoarece ele nu sînt practic niciodată izolate, ci însoţesc (sau urmează) leziuni renale bacilare. Regresiunea incompletă a lor, progresiunea sau instalarea fistulei impun excizia chirurgicală a epididimului.

Tuberculoza prostatică beneficiază de tratamentul tuberculostatic, rareori fiind necesară prostatectomia.

În sfîrşit, uretrita tuberculoasă poate antrena stricturi etajate ale conductului, care vor impune în faza de sterilizare intervenţii modelante sau reconstructive.

Intervenţiile chirurgicale vor fi incluse în tratamentul complex al tuberculozei urinare, precedate şi urmate de chimioterapie, niciodată de la începutul tratamentului (după minim 3 luni) şi niciodată singure.

După caz se vor efectua operaţii mutilante, conservatoare şi reconstructive.

În prima categorie intră nefrectomia totală, nefro-ureterectomia totală şi nefrectomia parţială.

Nefrectomia va fi rezervată cazurilor de pionefroză bacilară, rinichi mastic, rinichi mic sclero-atrofic şi în orice situaţie cu rinichi nefuncţional, indiferent de leziunea anatomică responsabilă de distrugerea funcţională renală, cu condiţia ca aceasta să fie ireversibilă.

În anii precedenţi, odată cu rinichiul distrus se practica excizia întregului ureter, uneori printr-o incizie parietală suplimentară iliacă sau subombilicală transperitoneală, pentru a nu lăsa pe loc leziuni tuberculoase ale acestui conduct, care să întreţină şi să antreneze chiar un empiem ureteral. Drogurile actuale potente fac rar necesară această intervenţie lărgită, de cele mai multe ori fiind suficientă ureterectomia în sens distal, cît permite lombotomia prin care se face nefrectomia.

Deseori se afirmă că nefrectomia pe cale transperitoneală este contraindicată pentru tuberculoză. Nu aderăm la acest punct de vedere, deoarece nu rareori sîntem nevoiţi să intervenim bilateral. Am efectuat, astfel, numeroase nefrectomii pe cale anterioară, asociind diverse operaţii conservatoare pe partea opusă, cu rezultate excelente.

În decadele precedente, nefrectomia pentru tuberculoză nu era o operaţie anodină, 20% din cazuri decedau în primii 5 ani de la operaţie, iar aproximativ 15% dezvoltau fistule cronice lombare (Gow). Sub protecţia tuberculostaticelor moderne, asemenea complicaţii au diminuat pînă la dispariţie.

Nefrectomia parţială va fi indicată în cazurile cu distrucţii parenchimatoase localizate, cu deosebire la unul dintre polii renali, cînd ceea ce rămîne este funcţional şi justifică excizia parţială iar calea de drenaj este liberă. Operaţia se va efectua numai după chimioterapie prelungită care a stabilizat leziunile.

Dintre operaţiile renale conservatoare menţionăm:

Speleotomia (cavernotomia sau descăpăcirea unui abces rece renal), care se efectuează în leziunile abcedante excluse, fără cale de drenaj, cu creştere lentă şi enuclearea tuberculoamelor izolate proeminente, urmată de plombajul cavităţii.

Chirurgia reconstructivă înregistrează progrese remarcabile în ultimii ani, ducînd la scăderea importantă a numărului de nefrectomii. Ea se adresează în special stenozelor şi retracţiilor fibroase ale ureterului sau vezicii urinare, consecinţă a vindecării leziunilor tuberculoase prin invadarea lor de către ţesutul fibro-conjunctiv, care determină dilataţii ale segmentelor urinare supraiacente stenozei şi laminarea parenchimului renal.

În funcţie de sediul şi întinderea leziunii se pot efectua excizii ale stenozei joncţiunii pielo-ureterale, urmate de pieloplastie sau ureterocalicostomie, excizii ale joncţiunii uretero-vezicale stenozate cu reimplantarea uretero-vezicală directă sau mediată (lambou vezical — Cassatti-Boari, grefon ileal), diverse tipuri de ureteroplastii parţiale sau totale (Hendren), cistoplastii de mărire a vezicii mici scleroase, cu grefon intestinal (colic sau ileal) etc.

Prognosticul actual al tuberculozei urinare este mult ameliorat faţă de perioada prechimioterapică. Boala poate fi controlată în proporţie de 98% pînă la 5 ani (Smith).

Vindecarea clinică nu înseamnă însă abandonarea bolnavului. El rămîne în continuare un bacilar. Chiar după ce a întrerupt tratamentul tuberculostatic, întrerupere dictată pe baza criteriilor obiective amintite (bacilurie, urografie etc.), urina va fi examinată bacteriologic timp de cel puţin 10 ani. De abia atunci el poate fi scos din fişele urologice de control, dar va rămîne în atenţia ftiziologului.

23

TUMORILE PARENCHIMULUI RENAL

TUMORILE BENIGNE

Sînt rare, cu dimensiuni mici, de obicei sub 2 cm diametru și includ adenomul, angiomiolipomul (hamartomul), lipomul, miomul, fibromul, neurofibromul și hemangiopericitomul (angiomul celular juxtaglomerular).

Interes particular prezintă adenomul, care poate atinge dimensiuni mari și degenera în carcinom, și hamartomul nou-născutului, care se confundă cu nefroblastomul.

TUMORILE MALIGNE

Se dezvoltă din țesutul epitelial adult (nefroepiteliomul), resturi embrionare (nefroblastomul) și din țesutul mezenchimatos (sarcomul).

NEFROEPITELIOMUL

Denumit și hipernefrom, adenocarcinom, adenocarcinom celular renal sau tumoare Grawitz, reprezintă 90% din toate tumorile renale și 97% din cancerele rinichiului adult.

Apare mai ales la bărbat (2 : 1), frecvența crește cu vîrsta, atingînd maximul în jur de 50—55 de ani, este excepțional la copil și se localizează relativ egal în dreapta și stînga.

S-au descris cazuri rare cu caracter familial, exceptînd maladia Von Hippel-Lindau (angiomatoză retino-cerebeloasă), în care este mai frecvent (75% din bolnavi au acest tip de angiomatoză).

Epidemiologia rămîne necunoscută, fiind posibilă intervenția unui factor alimentar (colesterolul?), iar între factorii de risc sînt enumerați fumatul, abuzul de cafea, obezitatea, nuliparitatea și multiparitatea.

În Africa, Asia și America de Sud nefroepiteliomul se observă rar față de frecvența din Europa nordică și America de Nord. Într-o statistică a mortalității prin tumori urologice pe 10 ani (1969—1978) în R.F.G., tumorile renale figurează cu 29 836 cazuri (după tumorile vezicale cu 41 826 cazuri).

Morfopatologie. Carcinomul renal este o tumoare bogat vascularizată, cu aspect nodular, unică și unilaterală, rar multiplă și excepțional bilaterală, de culoare galben-șofran, înconjurată de o pseudocapsulă formată de parenchimul refulat, prezentînd uneori zone hemoragice, necrotice, gelatinoase, chistice, calcificări sau chiar osificări, ceea ce-i conferă aspect policrom (fig. 23.1).

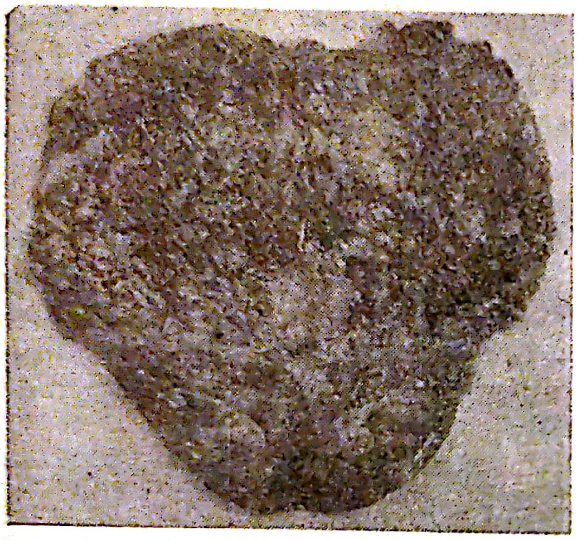


Fig. 23.1. Nefroepiteliom înlocuind o mare parte din parenchimul renal.

Avînd sediul inițial în corticală, la unul din poli (superior 44%, inferior 41% sau mezorenal 15%), se dezvoltă excentric, mărind rinichiul, sau îmbracă aspect infiltrant difuz, fără nefromegalie.

Propagarea se face prin extensie directă, venoasă, limfatică sau prin conductele excretorii.

Local, tumoarea crește relativ lent (timp de dublare aproximativ 500 de zile), împinge, dislocă, dezorganizează și invadează calicele, deformează rinichiul, invadează capsula renală și infiltrează grăsimea perirenală, realizînd o carapace neoplazică, brăzdată de numeroase vene dilatate, care fixează rinichiul la structurile vecine (glanda suprarenală, duoden, ficat, colon, diafragm, mușchii psoas și pătratul lombelor, rar splina sau coada pancreasului).

Invazia venoasă aparține predilect tumorilor cu localizare juxtahilară și variază între 9 și 50%. La început limitat în venele intrarenale, trombusul neoplazic pătrunde în vena renală principală, apoi în vena cavă (frecvență 2,5—10%), mai ales pe partea dreaptă, unde vena renală este scurtă, putîndu-se extinde ca o coloană tumorală continuă pînă în atriul drept.

Obstrucția venoasă antrenează dezvoltarea circulației colaterale de supleere, varicocelul fiind expresia clinică a trombozei sau compresiei venelor spermatice. Trombusul liber nu este obstructiv, dar riscă fragmentarea și embolizarea, în timp ce trombusul infiltrant oclude vena, dar nu metastazează. Invazia venei cave creează dificultăți operatorii și scade supraviețuirea pînă la 5 ani la 25% din cazuri.

Extensia venoasă retrogradă spre venele iliace sau vena renală opusă este rară.

Propagarea limfatică este frecventă (25%—38%) și se manifestă ca adenopatie pediculară sau periaorto-cavă, element suplimentar de obstrucție venoasă și dificultate operatorie. Natura neoplazică a adenopatiei trebuie dovedită histologic, uneori fiind vorba de adenomegalii inflamatorii reacționale.

Propagarea de-a lungul căilor excretorii este foarte rară (ureter, vezică, excepțional uretră și prostată), contestată sau acceptată ca realizată tot pe cale hematogenă, dar suficient de întîlnită pentru a propune extirparea ureterului în totalitate, împreună cu rinichiul tumoral.

Metastazele pe cale venoasă sau limfatică sînt relativ frecvente (50—80%) și apar independent de mărimea tumorii sau stadiul ei evolutiv. În ordinea frecvenței, interesează plămînul (56%), oasele (43%), în special vertebrele lombare, însămînțate prin anastomozele venoase (Batson), creierul (7,8%), suprarenalele (6%), rinichiul controlateral (3,7%), pielea (3,4%), mult mai rar tiroida, faringele, vaginul, penisul, testiculul, orbita (sindrom Hutchinson). Metastazele apar contemporan cu nefroepiteliomul, uneori au caracter revelator al tumorii renale, sau se manfiestă după nefrectomie, într-un interval care se poate întinde pînă la mai mulți ani.

Metastazele sînt de obicei solitare, evoluează lent și în unele situații pot fi extirpate chirurgical.

Metastazele care evoluează concomitent cu tumoarea-mamă au prognostic mai rezervat decît cele care apar după extirparea acesteia.

Mult discutata regresiune spontană a metastazelor, mai ales a celor pulmonare, după extirparea rinichiului tumoral, explicată printr-un mecanism imunologic, nu s-a confirmat, astfel că prognosticul metastazelor rămîne sever.

Microscopic, nefroepiteliomul este format mai ales din celule mari, clare, ce conțin lipide și glicogen (celule „vegetale“), cu nucleu mic, alteori din celule acidofile sau eozinofile, bazofile sau nediferențiate, dispuse trabecular, alveolar, papilar sau tubular.

Cînd predomină celulele nediferențiate, de tip sarcomatos, poate îmbrăca forma unui sarcom pluritisular (tumoarea Riopelle).

Rar întîlnite sînt tumorile dezvoltate din epiteliul excretor al tubilor Bellini. Tumoarea lui Riopelle este un carcinom cu celule clare asociat cu un hamartom de tip angio-leio-mio-lipom.

Clasificarea histologică Mostofi sau Arner include în gradul I tumorile foarte bine diferențiate, în gradul II pe cele moderat diferențiate și în gradul III pe cele anaplazice invazive, supraviețuirea la 5 ani fiind invers proporțională cu gradul (de la 93% pentru gradul I la 7% pentru gradul III).

Unele cancere renale secretă hormoni de tip paratiroidian, gonadotrofine, ACTH, eritropoetină, prostaglandine, calcitonine și substanțe hipertensive, ceea ce imprimă, după caz, anumite caracteristici clinice evolutive (manifestări paraneoplazice).

Tablou clinic. Forme clinice. Cele mai frecvente manifestări clinice sînt de natură urologică (73%) și se grupează într-o triadă caracteristică reprezentată de hematurie, durere și tumoare renală, deși fiecare semn poate evolua izolat. Alte semne și simptome se grupează într-un polimorf sindrom paraneoplazic sau sînt consecință a metastazelor.

Hematuria macroscopică, totală, spontană, capricioasă, unică sau repetată, abundentă sau slabă, indolentă sau dureroasă (cînd se elimină cheaguri mari), izolată sau întovărășind alte semne, prim simptom, unic simptom, survine la aproximativ două treimi din bolnavi și este semnul esențial. Ea nu este însoțită nici de tulburări de micțiune, nici de un sindrom infecțios. Prezența de cheaguri vermiforme atestă originea renală a hematuriei.

Durerea are caractere variate, dar predomină nefralgia surdă și permanentă, provocată de distensia capsulei și tracțiunea pediculului renal. În caz de hematurie cu cheaguri, poate apărea colica renală prin distensia cavităților excretorii. Rar inițială și izolată, durerea însoțește de obicei hematuria și nefromegalia.

Tumoarea. În funcție de mărime și localizare în rinichi, tumoarea se palpează mai precoce cînd este polară inferioară, tardiv sau deloc cînd este ascunsă sub bolta diafragmatică și grilajul costal. Se prezintă cu semnele clinice de masă retroperitoneală, ferm-dură, ușor neregulată, cu contact lombar, balotare abdominală, cu sonoritate anterioară cînd este mică, mată cînd s-a abdominalizat, prin volum dislocînd ansele intestinale, mobilă sau fixă cu respirația sau pasiv, în funcție de perinefrita neoplazică (mai ales postero-musculo-vertebrală). Tumoarea constituie primul semn de manifestare și motivul pentru consultație doar la aproximativ 6% din bolnavi, dar se găsește ca semn important diagnostic cam la unul din trei bolnavi. Examenul clinic sub anestezie și relaxare musculară reușește s-o localizeze mai devreme și mai exact.

Examenul trebuie efectuat cu blîndețe pentru a nu favoriza detașarea trombilor neoplazici sau chiar ruperea tumorii. Ea se poate rupe însă și spontan, mai ales cînd prezintă zone întinse chistice sau necrotice, realizînd un sindrom dramatic compus din durere lombară brutală, hematom retroperitoneal, semne de iritație retro- și intraperitoneală, la care se asociază semnele de hemoragie internă (sindromul Wunderlich).

În aproximativ 4% din cazuri, varicocelul simptomatic constituie primul semn clinic. Tot ca expresie a obstrucției spermatice se poate întîlni un hidrocel, predominant de partea stîngă.

Triada urologică clasică descrisă, prezentă la primul examen clinic doar în 6% din cazuri, se manifestă și în forme clinice modificate, ca forme pur dureroase, forme de tumoare + hematurie (36%) sau în asociere cu altă maladie a aparatului urinar, congenitală (rinichi polichistic, rinichi în potcoavă, rinichi ectopic) sau cîștigată (tuberculoza renală mai ales, litiaza renală), mai greu de diagnosticat.

Alte forme clinice sînt realizate uneori de metastaze, în care expresia clinică aparține acestora (sindrom pulmonar, osos, cerebral, tiroidian, ocular, adenopatie supraclaviculară, hepatomegalie, sindrom obstructiv de venă cavă inferioară etc.); au fost descrise și metastaze ureterale, vezicale, peniene, utero-vaginale, cutanate, enterice.

Sindromul urinar poate fi asociat cu sau înlocuit de numeroase alte semne și simptome, grupate într-un complex sindrom paraneoplazic (30% din cazuri). Unul din trei bolnavi cu cancer renal se adresează medicului pentru semne care nu au, aparent, nici o legătură cu aparatul urinar:

Febra: prelungită, permanentă, rezistentă la antibiotice, izolată în 3% pînă la 16% din cazuri, fără infecție urinară și fără alte semne infecțioase, nu foarte mare (în general 38°—38,5°, rar 39°) în platou. Nu are legătură nici cu dimensiunile tumorii (poate însoţi tumori foarte mici), nici cu tipul histologic al ei. Rezultă fie din necroză intratumorală, fie din eliberarea în circulaţie a unor produse de metabolism tumoral care excită centrul termoregulator, în care caz constituie o manifestare paraneoplazică. Prezenţa unei asemenea curbe febrile obligă la efectuarea urografiei, chiar în absenţa oricărui alt semn. Febra dispare după nefrectomie, respectiv persistă sau reapare în caz de metastaze.

Prognosticul formelor febrile este, comparativ, mai rezervat.

Alterarea stării generale, rezultat al slăbirii, anorexiei, scăderii ponderale, se întîlneşte în aproximativ 10—20% din cazuri.

Poliglobulia, cu frecvenţă variabilă, între 1% şi 3%, provocată de secreţia de eritropoetină de către ţesutul tumoral sau de o substanţă hipertensivă eliberată de parenchimul renal ischemiat de compresiunea tumorală (un tip de sindrom Goldblatt intrarenal), îmbracă o formă pură, cu creşterea volemiei şi hematocritului, fără modificări leucocitare şi plachetare, fără splenomegalie şi cu semne clinice reduse (dispnee, cefalee, astenie, faţă şi extremităţi eritrozice). În general este moderată, 5—7 mil/mmc şi se asociază, spre deosebire de alte poliglobulii, cu VSH mare.

De obicei precede depistarea tumorii, ceea ce ne obligă să ne reamintim că aproximativ 4% din poliglobulii sînt provocate de un cancer renal şi impun urografia diagnostică de rutină. Eritrocitemia se normalizează prin nefrectomie, persistă sau revine în caz de metastaze, mai ales în caz de metastaze cerebeloase.

Anemia. Contrar poliglobuliei, anemia este mai frecventă şi se explică fie prin pierdere externă (hematurie), fie prin metastaze întinse ale măduvei hematoformatoare, sau prin asocierea lor.

Alte anomalii hematologice semnalate în cancerul renal sînt leucozele limfoide (7%), reacţiile leucemoide mieloide, hiperleucocitozele cu eozinofilie importantă, hiperplachetoza cu sindrom de hipercoagulabilitate (tromboflebite migratorii etc.), anemii hemolitice de tip autoimun etc.

Formele hepatice. Se manifestă ca hepatomegalie adesea nemetastatică (sindrom Stauffer), cu ficat mare, ferm, difuz mărit, fără noduli, cu splină normală sau rar mărită (14%), întîlnit mai des la bărbaţi (60%) în decada a VI-a. Pe plan biochimic, ea se însoţeşte de retenţie crescută de BSP, hipoprotrombinemie, hiposerinemie, creşterea fosfatazelor alcaline, a bilirubinei indirecte şi a alfa-2-globulinelor, ultima datorită creşterii haptoglobinei.

Hepatomegalia ar fi provocată de o substanţă toxică secretată de ţesutul tumoral renal, de o substanţă asemănătoare hormonului de creştere, cu aceeaşi origine sau chiar de metastaze difuze extrem de mici. Regresează după nefrectomie şi nu trebuie confundată cu cea dată de depozitele tumorale secundare hepatice.

Hipoprotrombinemia s-ar datora inhibării timpului de tromboplastină prin produse de degradare a fibrinogenului care se găsesc în 50% din tumorile renale fără metastaze şi în 100% în cele cu metastaze (Carlson şi colab.).

Formele endocriniene constau în hipersecreţii de renină (pînă la 33%), eritropoetină (pînă la 63%), prostaglandină A şi E (sub 1%) şi în secreţii ectopice de parathormon (5—13%), gonadotropină (sub 1%) ACTH (sub 1%), prolactină (sub 1%).

Hipercalcemia se observă în aproximativ 10% din cazuri, mai ales la bărbații peste 50 de ani, întovărășește cancerul renal, fără să-l preceadă și se însoțește de fosforemie joasă, hiperfosfaturie, hipercalciurie și fosfataze alcaline crescute în plasmă, ca și de semne clinice de hiperparatiroidism (tulburări gastro-intestinale, neuro-musculare, psihice, cardiovasculare).

Paratiroidele sînt de obicei normale, dar există și cazuri cu hiperplazie paratiroidiană (15%), provocată de o substanță secretată de țesutul canceros asemănătoare parathormonului.

Hipercalcemia a fost pusă recent în legătură și cu secreția crescută de prostaglandină E și A de către țesutul tumoral renal.

Alte sindroame endocriniene întîlnite în cursul evoluției cancerului renal sînt sindromul Cushing, sindromul Schwartz-Bartter, nefropatiile periferice, miopatiile (prin depuneri calcice), diabetul, paraproteinemia IgM. Au fost citate de asemenea secreții ectopice de gonadotropine ce provoacă la bărbați ginecomastie și pierderea libidoului, iar la femei hirsutism și amenoree secundară și de prolactină (galactoree).

Formele cardio-vasculare variază ca frecvență între 10% și 27% din cazuri, afectînd pacienții peste 50 ani; ele se manifestă mai ales prin hipertensiune arterială de tip sistolic, în producerea cărora pot participa diverse cauze: secreția excesivă de renină în tumorile aparatului juxtaglomerular (întîlnită în circa 1/3 din bolnavii cu tumori renale), compresiunea arterei renale sau ramurilor mari, ischemia parenchimului renal prin tumoare, poliglobulia sau hipercalcemia. Un șunt arteriovenos, uneori enorm, care poate provoca un suflu lombar și o insuficiență cardiacă este adesea întîlnit și frecvent demonstrabil prin arteriografie.

Alte manifestări rare ale cancerului renal sînt sindromul Budd-Chiari, asocierea cu angiomiolipomatoza în scleroza tuberculoasă Bourneville sau cu deja citatul sindrom Von Hippel-Lindau; de asemenea formele clinice cu evoluție foarte lentă (2—3 decade).

Examene paraclinice. VSH este de obicei crescută, dar poate rămîne și normală, iar probele funcționale renale sînt nemodificate (creatinină plasmatică, uree sanguină, eliminări urinare etc.), cu excepția foarte rarelor cazuri de cancer bilateral, cancer masiv pe rinichi unic sau cancer unilateral și altă nefropatie avansată a rinichiului controlateral.

În unele cazuri se găsește o micșorare a timpului Quick care se datorește nu unei sinteze deficitare de protrombină (care este normală), ci prezenței în sînge de cantități crescute a produșilor de degradare ai fibrinogenului întîlnită frecvent în carcinomul renal.

LDH este semnificativ crescută într-un număr de cazuri, de asemenea antigenul carcino-embrionar, antigenul feto-renal, haptoglobina, fosfatazele alcaline și unele imunoglobuline (IgM). Hiperhaptoglobulinemia este adesea semnul principal al sindromului Stauffer; ea poate avea și o semnificație prognostică, deoarece lipsa de normalizare a concentrației ei după nefrectomie indică un prognostic nefavorabil.

În afara episoadelor de hematurie macroscopică, se pot găsi la microscop hematii, dar absența lor nu îndepărtează diagnosticul.

Cercetări recente acordă valoare crescîndă testelor imunologice și enzimatice, între care sînt de reținut activitatea ATP-azică a limfocitelor, dozajul gama-glutamiltranspeptidazei, prezența unui antigen tumoral leucocitar etc.

Explorările radiologice sînt esențiale pentru precizarea diagnosticului și aprecierea extensiei tumorale (stadializare).

Radiografia directă furnizează date puține și indirecte: mărirea rinichiului, deformările de contur, ștergerea umbrei psoasului și calcificări centrale granulare sau periferice liniare.

Urografia intravenoasă, efectuată ca nefrotomografie, constituie examenul capital pentru diagnosticul cancerului renal. Ea demonstrează semne de tumoare, semne care indică o leziune ce ocupă un „spațiu" în rinichi, cum sînt: modificarea conturului renal și modificările pielocaliceale (refulări de calice, împingeri, deplasări, dezorientări, întinderi, îngustări, lacune sau amputații). Chiar ureterul poate fi împins de obicei medial de tumoare sau prezintă indentații marginale, consecință a dilatațiilor venoase. Nici unul din aceste semne nu este caracteristic, indiferent dacă se referă la dislocarea cavităților sau la invadarea lor. Ele realizează doar așa-numitul sindrom tumoral radiologic, a cărui natură trebuie precizată prin alte investigații.

De fapt, urografia are și alte limite. Ea nu poate depista cancerele mici sub 2 cm diametru situate în plin parenchim, care nu deformează căile sau conturul renal, iar alte tumori determină obstrucție pielo-ureterală și evoluează ca hidronefroze. În alte cazuri rinichiul tumoral este mut urografic (10—25%) datorită unor diverse cauze: obstrucția totală a venei renale principale sau cave inferioară fără circulație venoasă colaterală suficientă să supleeze circulația de întoarcere, invazia pielo-ureterală, distrucția totală a parenchimului renal și, mult mai rar, invadarea arterei renale. În fine în multe cazuri urografia nu poate diferenția un cancer de o tumoare benignă, de obicei chistică. Absența semnelor de invadare nu permite eliminarea unui cancer renal. Urografia nu permite de asemenea aprecierea extensiei loco-regionale, ganglionare, venoase.

Ecotomografia. Aportul principal constă în a diferenția dacă masa tumorală renală este lichidiană sau solidă. Examenul este simplu, neinvaziv, repetabil și, teoretic, nu are surse de eroare, deosebind cu acuratețe un chist renal de un carcinom. Practica a demonstrat, însă, că unele adenocarcinoame și zonele întinse de necroză intratumorală pot fi interpretate ca tumori transonice, fără ecouri în interior, ceea ce antrenează erori diagnostice cu consecințe grave. Uneori ecografia poate decela o invadare venoasă renală sau cavă ori metastaze ganglionare.

În caz de dubiu, puncția masei suspecte cu un ac fin condus de către transductorul aparatului va recolta lichid, în cazul chistului, sau numai o cantitate minimă de aspirat, în tumorile solide (care va fi analizat citologic pentru diagnostic și grading). Se poate executa și chistografia cu dublu contrast pentru precizări suplimentare. Tumorile benigne sînt tot ecogene, iar hipertrofia coloanelor Bertin, incluziile medulare de corticală sau fibrolipomatoza dau imagini ecografice greu de interpretat.

Tomodensimetria, cu imagini înaintea și după introducerea substanței de contrast, poate demonstra nu numai tumoarea renală, ci și extensia ei prin invadarea fasciilor lui Zuckerkandl și Gerota care constituie pereții lojei renale, precum și adenopatia satelită, tromboza reno-cavă, metastazele viscerale etc. (fig. 23.2).

Scintigrafia renală nu are utilitate diagnostică. În caz de bilateralitate a tumorii ea ar putea ajuta la stabilirea rinichiului care ar putea fi păstrat parțial.

Arteriografia renală. Dacă suspiciunea clinică n-a fost elucidată de urografie și ecografie, se recurge obligatoriu la arteriografie (aortografie abdominală globală, urmată de arteriografie renală selectivă simplă și cuplată cu testul la angiotensină Adams, care pune în evidență: mărirea calibrului arterei renale, dislocarea ramurilor intrarenale, cu traiect anarhic, neregulat, ghemurile de neovase patologice, prezența de lacuri sanguine, amputații vasculare, nefrogramă cu imagini lacunare sugestive, fistule arterio-venoase cu umplere vasculară precoce, circulație venoasă peritumolară și, într-o fază tardivă, calico-pielograma în raporturile cu tumoarea (fig. 23.3).

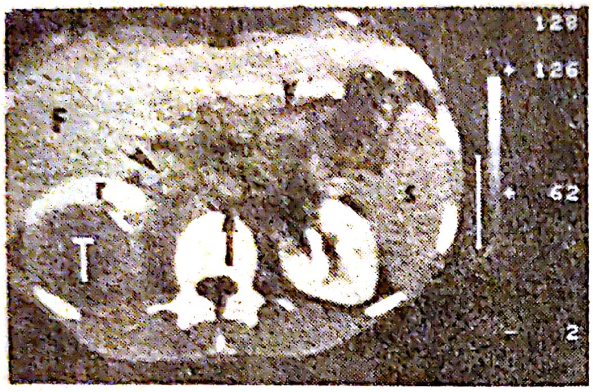


Fig. 23.2. Nefroepiteliom. Tomodensimetrie: adenopatii numeroase (săgeți); tumoarea (*T*) este localizată pe fața posterioară a rinichiului drept (*r*); *F*=ficat; *S*=splină.

Arteriografia confirmă, deci, nu numai diagnosticul de tumoare, dar îi precizează natura malignă și extensia, devenind prin aceasta examenul esențial și indispensabil în cancerul renal. Totuși, tumorile foarte mici

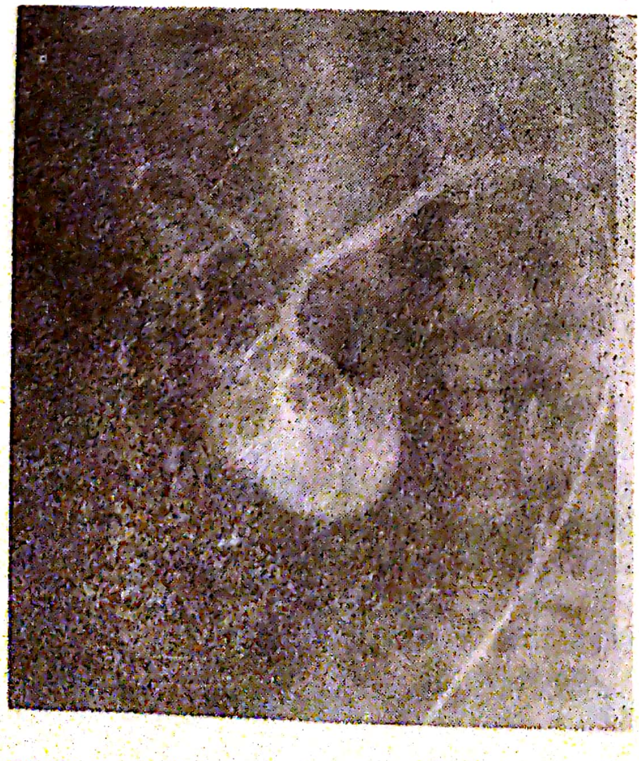


Fig. 23.3. Nefroepiteliom. Arteriografie selectivă; se observă anarhizarea vascularizației renale, vase de neoformație și zone de necroză.

nu sînt detectabile prin acest examen, cancerele slab vascularizate sau avasculare pretează la confuzie cu chistul renal, iar unele formaţiuni renale sînt hipervascularizate, deşi nu sînt cancer (adenomul, angio-miolipomul, pielonefrita xantogranulomatoasă etc.).

Cavografia devine necesară cu deosebire în cancerele situate pe partea dreaptă, cu rinichi mut urografic sau cu semne clinice de obstrucţie a cavei inferioare. Pe partea stîngă, tromboza venei renale principale se extinde mai greu la vena cavă, fiind oprită mai ales de „căluşul" pe care-l face aorta.

În unele cazuri, duodenografia şi irigografia sînt utile pentru a evidenţia invadările anterioare.

În rezumat, cancerul renal bănuit clinic este obiectivat urografic şi ecografic, dar confirmat numai arteriografic, în această ordine a investigaţiilor (fig. 23.4, după J. F. Louis).

Alte investigaţii sînt impuse de cazuri particulare: uretero-pielografie în rinichiul mut urografic, înainte de a decide arteriografia, scintigrama renală (de interes redus), limfografia (nu vizualizează ganglionii pediculului renal) etc.

Diagnosticul diferenţial al cancerului renal se face cu rinichiul hidronefrotic, rinichiul polichistic, chistul solitar renal, tuberculoza renală, pielonefrita xantogranulomatoasă, cu toate leziunile care măresc rinichiul sau produc hematurie. Schema de investigaţie propusă mai sus reuşeşte în aproximativ 92—95% din cazuri să precizeze diagnosticul, extensia şi gradul de malignitate, ceea ce permite alegerea unei scheme terapeutice adaptate fiecărui caz în parte.

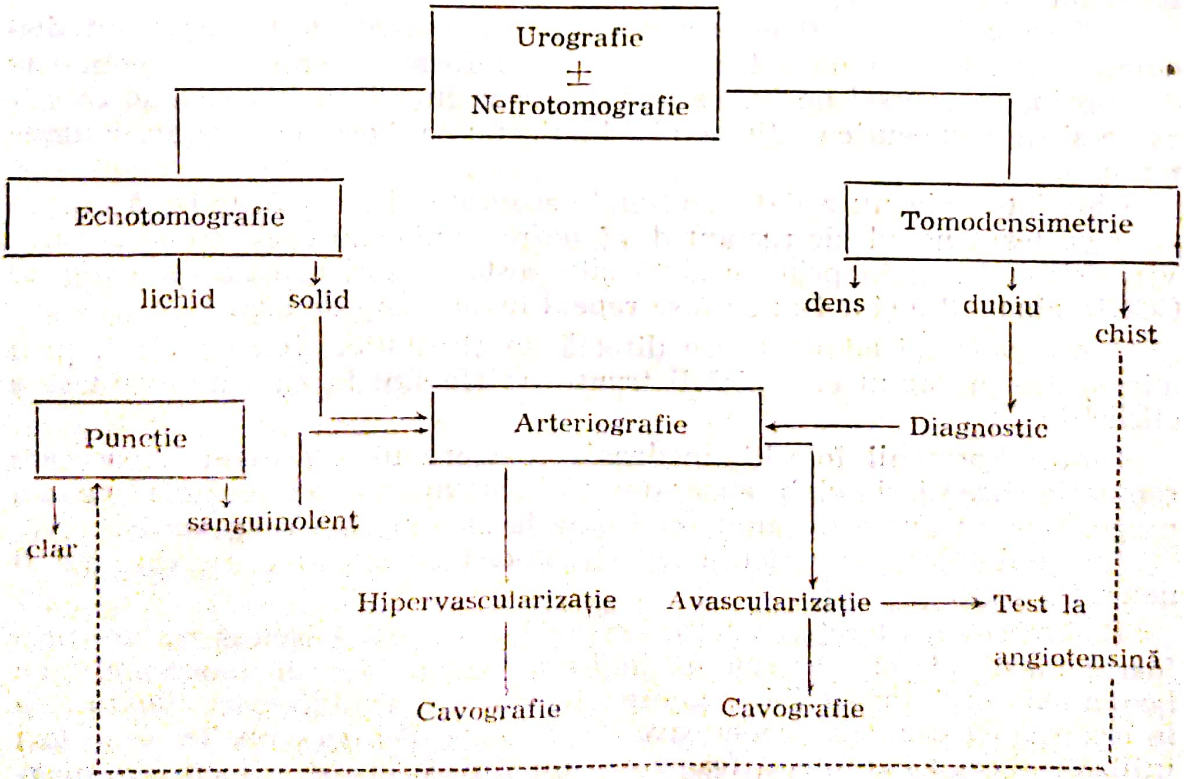

Urografie
±
Nefrotomografie
Echotomografie
Tomodensimetrie
lichid
solid
dens
dubiu
chist
Puncţie
Arteriografie
Diagnostic
clar
sanguinolent
Hipervascularizaţie
Avascularizaţie
Test la angiotensină
Cavografie
Cavografie

Fig. 23.4. Protocol de explorare a tumorilor renale (J. F. Louis).

Tratament. Nefrectomia lărgită reprezintă tratamentul de elecție și singurul eficace al cancerului renal fără extensie locală (T_2). Rinichiul trebuie îndepărtat împreună cu toată grăsimea perirenală, cu fasciile care formează loja și grăsimea retrorenală (așa-numita nefrectomie perifascială, în vas închis), cu precauția de a se ligatura, în prealabil, artera și vena renală. Această operație poate fi corect executată *numai* pe cale anterioară transperitoneală sau toracoabdominală. Ca măsură de precauție se extirpă și ureterul pînă la vezica urinară, deși metastazele ureterale ale carcinomului Grawitz sînt excepționale.

Radioterapia preoperatorie (3 000 r, pe două cîmpuri, efectuată timp de 15 zile, pauză 15 zile, apoi nefrectomia) este facultativă. Radioterapia postoperatorie (6 000 r sau restul de 3 000 r) devine, însă, obligatorie cînd capsula renală este invadată sau gradingul mare (G II, G III) sau cînd rezecția tumorii nu a fost completă.

Cancerele cu extensie locală (T_3) colonică, duodenală, hepatică, impun viscerectomii asociate nefrectomiei lărgite, limfadenectomie periaortocavă și radioterapie postoperatorie.

Deși tromboza venei cave scade la un sfert proporția supraviețuitorilor, la un an, asemenea bolnavi nu vor fi abandonați. Trombusul flotant va fi extras prin cavotomie sub circulație extracorporeală. Tromboza infiltrativă a venei cave inferioare poate fi rezolvată prin rezecția totală a acestei vene și ligatura venei renale opuse, fără riscul rinichiului restant, asigurat de circulația venoasă perirenală vicariantă.

Unele nefrectomii apreciate dificile (tumori mari, hematurii abundente, bolnavi vîrstnici) pot fi precedate cu 24 de ore de embolizarea arterei renale respective cu Gelfoam, cheag autolog, perle siliconate sau triturat muscular autolog.

Nefrectomia poate fi efectuată și în caz de metastaze, deși mult discutata regresiune a metastazelor nu se confirmă. Bolnavul va beneficia de suprimarea sursei de hemoragie externă, durerii și intoxicației canceroase și de terapeutica adjuvantă (chimiostatice, hormonoterapie, imunoterapie).

Chimioterapia nu a dat rezultatele scontate, dar va fi aplicată bolnavilor cu țesut neoplazic restant după nefrectomie sau celor cu metastaze: Vincristină 1 mg în primele două zile postoperator, urmată de 4 mg de CCNU, ziua a 3-a și a 4-a; cura se repetă lunar, timp de 2 ani.

Tentativele de administrare directă de citostatice, intratumoral, prin microperle în cursul embolizării transarteriale sînt în curs de evaluare a eficacității.

Dintre hormonii folosiți, medroxiprogesteronul a cîștigat o oarecare reputație. Bracci și colab. au arătat că bolnavii care au receptori pentru progesteron ar putea răspunde mai bine la tratamentul progestativ.

Bolnavii foarte vîrstnici și cei cu metastaze multiple nu vor mai fi nefrectomizați.

Embolizarea arterei renale, ca metodă terapeutică izolată nu are încă foarte mulți adepți, dar rămîne indicată pentru cazurile inoperabile, cu hematurii mari incoercibile, pentru tumorile mari hipervascularizate și în cazurile cu tromboza venei cave abdominale. Pentru embolizare au fost utilizate cheaguri autologe, fragmente musculare, sîrme, silicon fero-magnetic, izobutil-2-cianoacrilat, gelfoam etc.

Metoda este departe de a fi anodină: ea se însoțește de dureri lombare, febră, hiperazotemie, hemoragii retro- și intraperitoneale. Va fi contraindicată în cazurile cu diagnostic incert, tumorile cu fistule arteriovenoase importante, la bolnavii uremici, în caz de abcedare a tumorii și dacă pe angiografie artera lui Adamkiewiecz are origine anormală și ar putea fi — dezastruos! — embolizată.

Embolizarea arterei renale cu granule radioactive, după propunerea lui Lang, sau cu microsferule încărcate cu uritomicină C oferă noi orizonturi acestor bolnavi fără perspectivă.

Metastaza unică sincronă cu tumoarea renală primitivă, va fi tratată chirurgical, în succesiunea nefrectomie lărgită, excizie operatorie a metastazei, chimio- și homonoterapie.

Metastaza unică dezvoltată după nefrectomia lărgită va fi excizată cu tehnica convenabilă (ficat, plămîn, creier etc.) și are chiar prognostic mai bun decît prima situație.

În metastazele osoase radioterapia locală în doză slabă (1 200 r) produce o sedare a durerilor în 70% din cazuri.

Carcinomul renal bilateral concomitent sau succesiv se întîlnește în aproximativ 2,5% din toate cazurile (1,8—3,8%) și trebuie tratat chirurgical, fără nici o concesiune făcută radicalității operatorii. Deoarece cele două tumori au, de obicei, dezvoltare inegală, așa cum o demonstrează practica, se va face nefrectomie radicală pe partea unde tumoarea este mai mare și nefrectomie parțială controlaterală, cu condiția ca tranșa de secțiune să nu conțină elemente neoplazice (control histologic intraoperator), iar ceea ce rămîne să poată asigura epurația organismului. Din acest punct de vedere, trebuie să rămînă cel puțin 50% din parenchimul unui rinichi, cu vascularizație bună și cale de excreție liberă.

Carcinomul renal pe rinichi unic congenital, chirurgical sau funcțional va beneficia de nefrectomie parțială, numai cu respectarea radicalității oncologice. În caz contrar, este preferabilă nefrectomia radicală cu includerea ulterioară a bolnavului în program de dializă cronică.

S-a mai propus și nefrectomia parțială extracorporeală *(bench-surgery)*, pentru cazurile în care rezecția conservatoare nu poate fi efectuată *in vitro* (tumori multiple, tumoare situată central în rinichi), urmată de autotransplantare.

Au fost și sugestii ca neoplasmul renal bilateral sau pe rinichi unic să nu fie tratat deloc (Johnsohn, D. E.), deoarece sînt posibile evoluții prelungite. În stadiul actual de dezvoltare a mijloacelor de suplinire a funcției renale (hemodializă, alotransplantare renală), perspectiva unui bolnav cu insuficiență renală cronică prin anefrie este infinit mai bună decît a celui cu tumoare Grawitz abandonată.

Imunoterapia. Pentru cazurile nechirurgicale de cancer renal, tentativele de a crește specific rezistența gazdei la tumoare s-au concretizat în scheme foarte variate, în care s-au utilizat acidul ribonucleic imun, B.C.G., factorul de transfer, celule tumorale autologe etc. Tykka propune o injecție intradermică, din patru în patru săptămîni, de particule polimerizate din tumoare autologă în amestec cu tuberculină sau antigen de *Candida albicans.* După acest tratament au fost descrise cazuri de dispariție a metastazelor pulmonare.

Alt grup de cercetători a utilizat acidul ribonucleic imun obţinut din splina de miel imunizat cu tumoare renală umană. Au mai fost folosite celule tumorale alogeneice cu un adjuvant chimic, celule tumorale iradiate şi asociate cu un adjuvant bacterian, rezultatele înscriindu-se în aceleaşi cazuri sporadice de influenţare favorabilă, în orice caz fără elemente toxice, ca cele observate după chimioterapie.

Asociind exereza chirurgicală de reducţie tumorală cu administrarea de B.C.G. ca adjuvant, Morales (1983) a obţinut la şapte bolnavi, dintr-un grup de 21 cu cancere extinse, supravieţuiri între doi şi cinci ani.

Imunoterapia adoptivă cu factor de transfer sau cu ser imun nu a dat rezultate şi nici interferonul.

Nu trebuie omis nici tratamentul paliativ, simptomatic, care uşurează suferinţa bolnavului. Durerile mari vor fi tratate prin mixtura Brompton, corticoterapie şi iradiaţie pe metastazele dureroase. Unele metastaze osoase mici, diagnosticate precis — radiologic, scintigrafic şi prin biopsie osoasă aspirativă — pot fi tratate şi prin excizie chirurgicală. În caz de fractură se va recurge la osteosinteză metalică şi cimentare, după exereza largă a leziunii.

Metastazele rahidiene dureroase vor fi tratate prin radioterapie şi, cînd devin compresive, prin laminectomie+excizie chirurgicală+osteosinteză+radioterapie.

Unele metastaze tiroidiene unilaterale pot fi rezolvate prin lobectomie totală, după cum metastazele epididimo-testiculare necesită castraţie.

Pentru combaterea hipercalcemiei secundare activităţii tumorale, se va recurge la diureză salină, ingestie hidrică abundentă şi administrarea orală de fosfor, eventual diuretice şi mitramicină intravenos (1 500 micrograme/zi, timp de trei zile).

TUMORILE RENALE MALIGNE LA COPIL

Sînt relativ rare, deoarece se apreciază că la o populaţie de un milion de oameni se întîlnesc anual una sau două tumori maligne la copil, de cele mai multe ori sau fiind vorba de nefroblastoame, neuroblastoame şi tumori cerebrale.

Dintre acestea, cea mai frecventă este tumoarea descrisă de Wilms în 1899 sub numele de *nefroblastom*. Raportînd la vîrsta copilăriei, între 0 şi 14 ani, nefroblastomul deţine 7% din toate cancerele ($0{,}9^0/_{0000}$ anual). Majoritatea nefroblastoamelor se dezvoltă în primii trei ani de viaţă, 10% în primul an, 50% în următorii doi ani şi doar 2% sînt diagnosticate după vîrsta de 10 ani. S-au descris cazuri foarte rare după 15 ani şi excepţionale la adult (tot aşa de excepţionale ca tumorile Grawitz la copil). În statistica noastră de 25 de cazuri tratate în ultimii şapte ani, media vîrstei în momentul stabilirii diagnosticului a fost de 2,7 ani. Băieţii sînt afectaţi predominant faţă de fetiţe, proporţia fiind de 2 : 1.

Din punct de vedere patogenic, nefroblastomul se deosebeşte fundamental de cancerul adultului, deoarece, după expresia lui Willis (citat de Blandy), nu este o leziune cîştigată, apărînd pe un rinichi normal, ci o tumoare embrionară derivată din blastomul renal, într-un anumit stadiu de dezvoltare al acestuia. Între 5% și 10% din cazuri, tumorile Wilms sînt bilaterale în momentul stabilirii diagnosticului. Se însoțesc frecvent de alte malformații congenitale, ca:

— aniridie, în forma sa sporadică, negenetică, asociată cu anomalii extraoculare (cum apreciază Gruner);

— sindrom omfalocel — limbă mare, descris de Widemann — Beckwith și compus din gigantism corporal, visceromegalie, omfalocel, macroglosie, hipocalcemie și hipoglicemie;

— hemihipertrofie corporală (2,4%);

— hamartoame (13%), hemangioame, nevi cutanați, nevi plan pigmentați.

Cele mai frecvente anomalii congenitale care însoțesc tumorile Wilms sînt urinare, în proporție de 4,4% (Javadpour). Literatura menționează nefroblastoame dezvoltate pe duplicitate pielo-caliceală, rinichi în potcoavă, rinichi ectopic, rinichi fuzat, rinichi unic congenital și chiar megaureter. Aproximativ 10% dintre copiii cu nefroblastoame au și alte neoplasme, dintre care jumătate sînt maligne.

Toate aceste constatări duc la concluzia că nefroblastoamele apar în urma acțiunii unui factor mutocarcinogenetic, exercitată precoce în cursul vieții gestaționale (Javadpour). Au fost descrise și cazuri familiale și predispoziții ereditare în 30% din cazuri, în care o mutație carcinogenă a avut loc în celula germinală a părintelui, iar a doua mutație carcinogenă, indusă de factori de mediu, în celulele somatice ale micului pacient.

Cele două sexe sînt interesate în proporții egale, după datele publicate, dar în statistica noastră au predominat fetițele, cu proporția aproape de 2 la 1. Partea stîngă pare mai des afectată decît cea dreaptă, fapt confirmat și de datele noastre. În momentul diagnosticului, vîrsta copiilor cu tumori bilaterale este semnificativ mai mică decît a celor cu tumori unilaterale.

Morfopatologie. Tumoarea este de obicei unică, dezvoltată mai ales la polii renali, mai rar mediorenal. În aproximativ 20% din cazuri există tumori multiple în același rinichi. Într-unul din cazurile noastre — fetiță cu tumoare Wilms bilaterală, nefrectomizată pe partea dreaptă — rinichiul stîng tumoral se prezenta doar ca rinichi mare, cu formă, culoare și conținut normale; tumoarea se găsea situată profund în fosa centrală, însumînd aproximativ 7 cm diametru și nu a putut fi evidențiată decît prin nefrectomia bivalvă.

Alte tumori cu dezvoltare periferică nu modifică arhitectonica pielocaliceală, în timp ce tumorile masive dezorganizează întreaga structură renală pînă ce o fac de nerecunoscut.

Din punct de vedere macroscopic și caracteristic nefroblastomului, semnalăm mărimea deosebită a tumorii, existența unui pseudocapsule, care o face clivabilă de parenchimul renal normal, și fragilitatea deosebită a țesutului tumoral.

Greutatea medie a tumorii în momentul extirpării depășește 500 g în mai mult de jumătate din cazuri, cu diametrul de aproximativ 12 cm, uneori reprezentînd 10% din toată masa corporală a copilului.

Tumoarea are formă ovoidă sau rotundă, deseori blocul tumoral păstrează, în ciuda mărimii, forma caracteristică a rinichiului; culoarea este predominant albicioasă, cu zone mai închise sau gălbui. Poate fi dezvoltată și excentric, aproape pediculată, permițînd extirparea fără nici un sacrificiu de parenchim renal.

Pe secțiune, aspectul este albicios-cremos, cerebriform; septuri fibroase și pseudocapsula periferică conferă tumorii un aspect lobular, întrerupt uneori de zone necrotice sau chistice. Chisturile pot fi multiple, de dimensiuni importante, pînă a realiza aspectul de chist multilocular.

În funcție de cantitatea stromei, tumoarea poate avea consistență fermă, dar de cele mai multe ori este foarte fragilă, se rupe cu multă ușurință în timpul manevrelor operatorii, cu care ocazie parenchimul literalmente curge și poate fi aspirat cu aspiratorul electric. Moliciunea tumorii ne-a făcut uneori să o confundăm cu un chist și numai puncția aspirativă a evidențiat absența conținutului lichid.

În funcție de mărimea tumorii și de eventualele necroze sau fisuri spontane, rinichiul tumoral își poate păstra mobilitatea, dar mai des contractă aderențe întinse cu organele din jur, fie de natură inflamatorie, cînd se decolează cu ușurință, fie prin invazie tumorală, cînd impune viscerectomii asociate.

Invazia venoasă și adenopatia locoregională (40%) sînt frecvente, mai rară fiind invazia cavităților intrarenale (8%), ceea ce explică raritatea hematuriei ca semn revelator. Aproximativ 30% din cazuri prezintă metastaze la distanță în momentul diagnosticului, la care se adaugă o proporție similară de metastaze dezvoltate posterior nefrectomiei. În cazuistica noastră, metastazele distante au fost, în ordine, în momentul internării, abdominale, pulmonare, hepatice și cerebrale. Au mai fost descrise cazuri cu metastaze în ganglionii supraclaviculari, axilari, inghinali, mediastinali, în testicul, cordonul spermatic, pleură.

Tumoarea Wilms bilaterală este primitiv bilaterală, cu dezvoltare inegală, ceea ce face să fie diagnosticată de la început ca atare sau succesiv. Prin aceasta, ea se deosebește radical de tumoarea Grawitz bilaterală, în care o tumoare reprezintă metastaza renală, prin reflux venos paradoxal, plecată de la rinichiul purtător al tumorii-mame. Unul din cazurile noastre cu nefroblastom pe rinichi unic stîng a fost internat la două luni după nefrectomie dreaptă tot pentru nefroblastom, ceea ce înseamnă că tumoarea era bilaterală de la început, dar cea stîngă a fost omisă în diagnostic.

Microscopic, tumoarea Wilms este formată din elemente blastomatoase embrionare nediferențiate, cu zone de dediferențiere epitelială și mezenchimatoasă, uneori de tip sarcomatos sau anaplazic.

Componenta blastomatoasă se compune din celule ovale numeroase, grupate, cu nuclei întunecați și citoplasmă puțină, formînd noduli sau travee separate de stroma conjunctivă. Unii noduli prezintă central mari celule eozinofilice, cu protoplasmă granulară și nuclei veziculați. Stroma este adematoasă și mixomatoasă, presărată cu fibroblaști. Pot fi întîlnite celule musculare netede și striate, celule grăsoase, cartilaj sau chiar structuri osoase. Predominanța elementului blastomatos clasează tumoarea între cele tipice, care vor răspunde favorabil la radioterapie. Anatomopatologii semnalează așa-numita nefroblastomatoză, o leziune intermediară între cancer și malformație, caracterizată prin noduli situați sub capsula renală, bilateral, ceea ce împrumută rinichilor aspect boselat.

Stadializare. Ținînd seama de radiosensibilitatea deosebită a acestei tumori, clasificarea stadială ia în considerare și posibilitatea exerezei chirurgicale incomplete, cu perspectiva că tumoarea restantă ar beneficia în continuare de radioterapie. În consecință, criteriul principal de stadializare rapidă ține seama nu atît de evaluarea extensiei tumorale, cît mai ales de radicalitatea exciziei, după cum urmează:

— stadiul I: tumoare limitată la rinichi, fără metastaze și cu capsula renală intactă, care poate fi extirpată în totalitate. Unii autori mai condiționează încadrarea în acest stadiu de absența rupturii spontane a tumorii sau a ruperii intraoperatorii, datorită manevrelor chirurgicale, ca și de absența puncției diagnostice;

— stadiul II: tumoare extinsă regional, cu capsula spartă, cu aderențe tumorale și invazie ganglionară, cu penetrație vasculară sau în căile de excreție, dar fără metastaze la distanță și rezecabilă în totalitate;

— stadiul III: tumoare cu aceleași caractere ca în stadiul II, dar exereză chirurgicală incompletă. Aici sînt incluse și tumorile rupte sau biopsiate;

— stadiul IV: tumoare cu metastaze hematogene existente în momentul diagnosticului;

— stadiul V: tumoare bilaterală, indiferent de stadiul loco-regional de dezvoltare a fiecăreia, apreciat separat și indiferent dacă bilateralitatea este simultană sau succesivă.

Tablou clinic. În 90% din cazuri, semnul care atrage atenția este mărirea rapidă de volum a abdomenului, care duce la descoperirea prin palpare a tumorii. Toți copiii din statistica noastră au fost duși la pediatru pentru că mamele lor au palpat tumoarea. Uneori au așteptat însă prea mult, nedumerite de bombarea abdomenului sau apreciind-o ca semn de îngrășare a copilului, pînă cînd deformarea a devenit monstruoasă, antrenînd evazarea grilajului costal inferior și dureri mari. În alte cazuri, copilul este examinat pentru dureri abdominale, uneori violente și însoțite de stare febrilă, ceea ce duce la diagnosticul de abdomen acut. În cazuistica noastră, o fetiță a fost operată cu diagnosticul de apendicită acută; peste șase săptămîni a fost extirpată o voluminoasă tumoare Wilms, care nu a fost descoperită prin mica incizie practicată în fosa iliacă dreaptă! Alte cazuri se prezintă medicului pentru stare generală alterată, pentru că copilul nu crește în greutate, sau are aspect suferind, sau pentru anorexie.

Circumstanțele cu manfistări urologice sînt mai rare, dar se menționează hematuria macroscopică, infecțiile urinare repetitive sau varicocelul. Cum varicocelul idiopatic este excepțional de rar înainte de pubertate, depistarea unui varicocel la copil, impune palparea atentă a abdomenului.

Între posibilitățile clinice de prezentare a tumorilor Wilms trebuie semnalat și aspectul de abdomen acut traumatic, cu tablou de iritație peritoneală sau hemoperitoneu, consecutive unui traumatism abdominal de obicei renal, dar care a provocat ruptura tumorii puțin rezistente. Cînd lovitura a avut loc în flanc sau regiunea lombară, tabloul realizat îmbracă forma rupturii renale cu sindrom de iritație retroperitoneală.

Examenul fizic pune în evidență tumoarea renală, abdominalizată prin volum, dar care mai păstrează contactul lombar. Palparea trebuie făcută cu multă blîndețe, pentru a nu rupe formațiunea, a cărei fragilitate a fost semnalată. Tumoarea este de obicei netedă sau puțin neregulată, mobilă și mobilizabilă, total nedureroasă. Sub tegument se văd venectazii loco-regionale, corespondente — după cum se va dovedi — circulației compensatorii venoase în cazurile cu obstrucția drenajului venos principal.

Examene paraclinice. Ca și în cazurile tumorilor rinichiului adult, urografia intravenoasă rămîne examenul de bază pentru diagnosticul nefroblastomului. Poate fi realizată fie în mod obișnuit, fie prin puncția unei vene la nivelul membrului inferior, care permite vizualizarea venei cave.

Semiologia radiologică poate fi redusă la trei sindroame principale:

— sindrom tumoral, consecință a procesului expansiv intrarenal, care determină nefromegalie și împingeri, dezorientări, alungiri sau amputații ale calicelor (fig. 23.5).

— urografie normală, în cazul tumorilor cu dezvoltare periferică, care nu vin în contact cu cavitățile excretorii intrarenale și nici cu ureterul (am amintit tumorile care se pediculează!);

— rinichi mut urografic, întîlnit în aproximativ 20% din cazuri.

Imaginile urografice trebuie să fie de bună calitate. Vom examina atent ambii rinichi, tocmai pentru ca, impresionați de imaginile evidente pe o parte, să nu lăsăm neobservate semnele mai puțin evidente ale tumorii de partea opusă. Ca și la adult, semnele indicate de urografie nu au nici o specificitate etiologică. Prin urmare, urografia indică existența unei tumori renale, o leziune care ocupă un loc în spațiu, dar nu oferă precizie privind tipul tumorii.

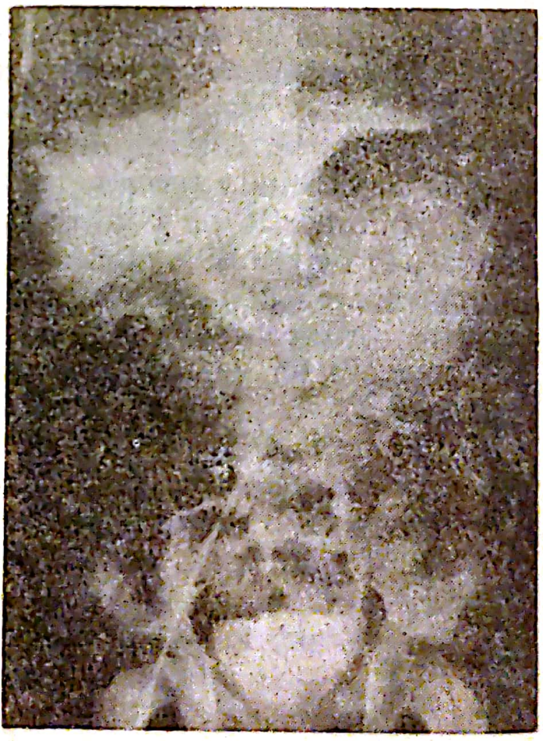


Fig. 23.5. Tumoare Wilms. Fetiță de 3 ani. Urografie angiografică. Se observă amputarea grupului caliceal polar superior și dislocarea celui mijlociu.

Pînă în decada trecută, aici se închidea lista investigațiilor diagnostice (exceptînd pe cele umorale), rămînînd ca explorarea intraoperatorie să aducă alte precizări. În etapa actuală, următorul pas diagnostic îl constituie *ecotomografia abdominală*. Ea va demonstra dacă masa tumorală palpată și obiectivată urografic este solidă sau are conținut lichid. În același timp, aduce detalii asupra sediului intrarenal al tumorii și eventual dă unele informații asupra permeabilității venei cave sau existenței metastazelor abdominale, în special ganglionare și hepatice.

Tomodensimetria contribuie la stabilirea extensiei locale, devenind prin aceasta metoda de stadializare clinică, evidențiază adenopatiile satelite și, ca și ecotomografia, depistează eventualele metastaze hepatice.

Arteriografia (fig. 23.6) se execută mai dificil și are riscuri mai mari în comparație cu cea efectuată la adult. Cu cît copilul este mai mic, cu atît mai frecventă este tromboza iliacă postarteriografică și, în plus, procedeul necesită anestezie, care să asigure liniștea execuției tehnice. Din aceste motive, arteriografia renală nu va fi efectuată de rutină (ca la adult), ci numai în caz de tumoare bilaterală, tumoare pe rinichi unic, rinichi mut urografic sau diagnostic clinic dubios. Arteriografia renală devine indispensabilă pentru cazurile care necesită tratament conservator, în vederea rezecției reglate a țesuturilor tumorale.

Alte examene necesare sînt radiografia toracică, radiografii osoase și hepatoscintigrama, pentru depistarea metastazelor. Bilanțul umoral nu cuprinde elemente speciale, exceptînd necesitatea dozării acidului vanilmandelic și homovanilic, care vor contribui la diferențierea nefroblastomului de neuroblastom.

În rarele cazuri care evoluează cu poliglobulie se va doza eritropoetina, nu atît în scop diagnostic, cît mai ales pentru a urmări evoluția concentrațiilor acesteia după extirparea tumorii, reascensiunea tardivă a nivelului plasmatic semnificînd recidivă sau metastaze.

Subliniem încă o dată interdicția de a se face biopsii diagnostice preoperatorii, pentru a evita diseminarea intraperitoneală.

Diagnosticul diferențial se face în primul rînd cu neuroblastomul, a doua tumoare — ca frecvență — a copilului. Datorită sediului paravertebral, urografia demonstrează în această tumoare împingerea laterală a rinichiului și a ureterului, fără deformații caliceale mari (Gruner). Noi apreciem însă că dislocarea rinichiului și laminarea parenchimului renal de către tumoarea nervoasă, poate modifica anexele renale și produce modificări caliceale care să dea impresia că tumoarea aparține parenchimului renal, de unde rezultă confuzia diagnostică. Prezența a numeroase concrețiuni calcare pe clișeele radiografice pledează în favoarea neuroblastomului.

Hidronefroza congenitală unilaterală cu volum important poate fi confundată la copil cu tumoare Wilms, în cazurile în care urina din punga hidronefrotică se află sub tensiune. Am făcut de două ori această eroare (odată la un băiețel uremic, cu rinichi unic congenital), înainte de a dispune de ecograf, în ambele cazuri rinichiul afectat fiind mut urografic.

Displazia renală multichistică la nou-născut și sugar se caracterizează prin mutism urografic de partea interesată și hipertrofie renală corespunzătoare de partea opusă.

Nefroblastomatoza difuză determină nefromegalie bilaterală, pe urografie imaginile fiind asemănătoare celor din maladia polichistică bilaterală a adultului (alungiri de calice, imagini în cleşte de crab, în pînză de păianjen, dispoziţia în T a axului uretero-pielo-caliceal etc.).

Ecografic, cortexul renal apare îngroşat şi lobulat, amintind lobulaţia fetală a rinichiului.

Arteriografia se caracterizează prin hipovascularizaţie corticală, cu vase alungite şi procese expansive intrarenale (Bruner).

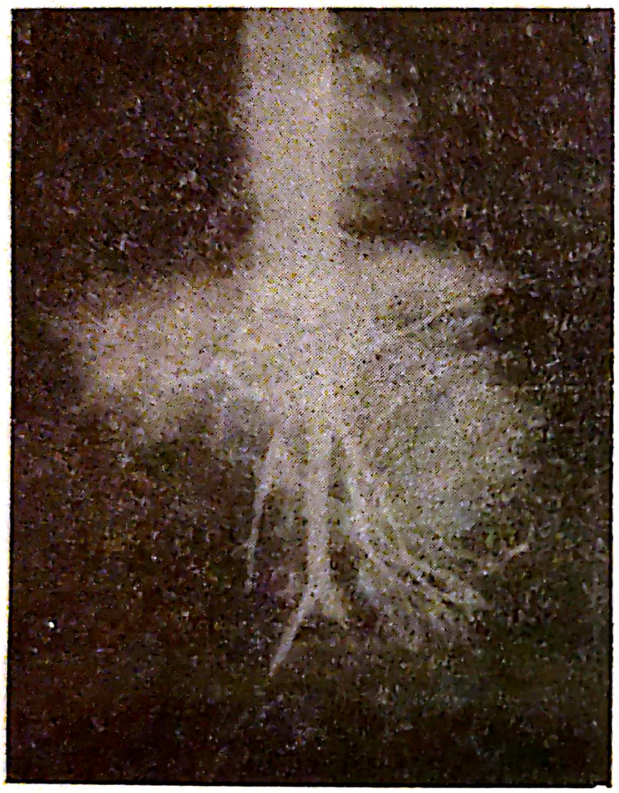


Fig. 23.6. Acelaşi caz. Angiografie abdominală. Anarhizarea vascularizaţiei în cele două treimi superioare ale rinichiului stîng. Vase de neoformaţie şi zone de necroză. Polul inferior este menajat.

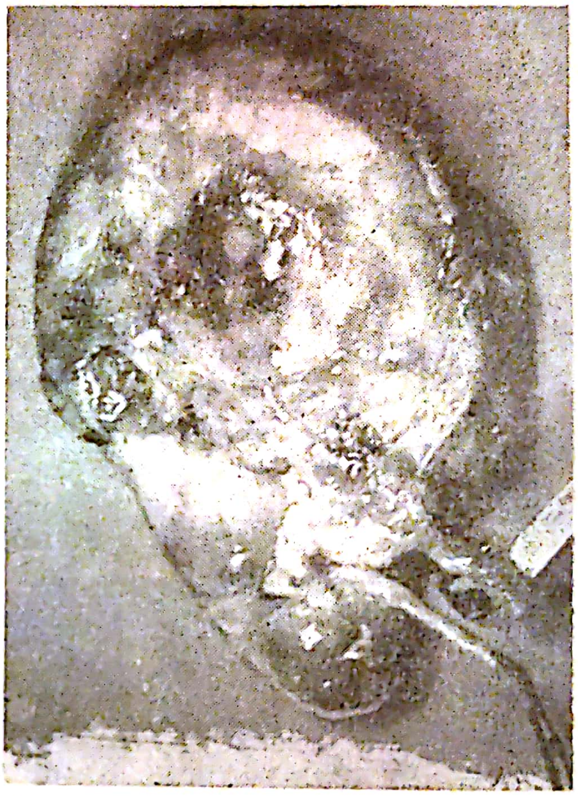


Fig. 23.7. Acelaşi caz. Piesă operatorie demonstrînd masa tumorală, necroză marginală a tumorii şi invazia venei renale.

Macroscopic, la intervenţia chirurgicală, rinichii sînt mari, informi, albicioşi, nodulii blastomatoşi pot fi palpaţi subcapsular şi sînt enucleabili.

Această maladie congenitală poate fi asociată cu sindromul Klipell-Trenaunay, trisomia 18, absenţa congenitală a splinei. Deşi benignă, maladia trebuie urmărită vreme îndelungată, deoarece s-au citat cazuri, în dezvoltarea ulterioară, de nefroblastoame multicentrice unilaterale sau bilaterale.

Nefromul mezoblastic. Este o tumoare benignă excepţional de rară, care se dezvoltă la nou-născut, avînd de obicei dimensiuni foarte mari. A fost descris de Boland şi are aceleaşi aspecte clinice şi radiologice ca nefroblastomul, exceptînd evoluţia postoperatorie. A mai fost denumit hamartom renal fetal sau variantă fibroasă a nefroblastomului Wilms. De foarte multe ori evoluează asimptomatic, fiind descoperită ca tumoare abdominală, datorită volumului său. Hematuria este excepţională. Nu există teste de laborator capabile să facă distincţia cu nefroblastomul. Se tratează prin excizie chirurgicală totală, fără completare radioterapeutică sau chimioterapeutică. Dacă exereza este incompletă, poate recidiva local.

În diagnosticul diferenţial al tumorii Wilms mai pot fi luate în discuţie duplicitatea pielorenală, chistul renal solitar, rinichiul multichistic etc.

Prognosticul nefroblastomului a înregistrat progrese remarcabile în ultimele patru decade. Pînă în anul 1938, supravieţuirea la cinci ani s-a menţinut sub 6%, după 1950 a ajuns la 40% în Statele Unite, în 1960 a crescut la 63%, iar actualmente a depăşit 80% pentru cazurile operate în faza locală. Pentru cele care se prezintă cu diseminări în momentul diagnosticului, prognosticul se menţine încă rezervat, deoarece supravieţuirea la cinci ani se cifrează doar la 40%. Chiar cazurile cu metastaze beneficiază de tratamentul modern, obţinîndu-se vindecări durabile în aproximativ 50% din cazuri, proporţie care creşte la 70% pentru metastazele pulmonare.

Între factorii de prognostic, enumerăm, în ordine:

— stadiul în care a fost surprinsă tumoarea, element capital al evoluţiei ulterioare sub tratament. Aici intră în considerare mărimea tumorii şi extensia ei. Se înţelege că prognosticul va fi mult mai bun pentru stadiul I decît pentru stadiul III;

— vîrsta copilului: rezultatele sînt mai bune pentru tumorile tratate înaintea vîrstei de doi ani;

— forma histologică: formele sarcomatoase sau blastomatoase pure au un prognostic mai rău decît formele cu diferenţieri epiteliale.

Tratament. După studii de grup importante, între care amintim contribuţia „Registrului naţional de tumori Wilms" din SUA (NWT) şi SIOP în Europa (Societatea internaţională de oncologie pediatrică), s-a conchis că tratamentul actual al tumorilor Wilms trebuie să asocieze obligatoriu trei metode: chirurgia, radioterapia şi chimioterapia.

Intotdeuna exereza chirurgicală completată a fost apreciată drept cheia de boltă a tratamentului, dar în urmă cu două decade, radioterapia se bucura de o atenţie specială, fiind socotită de eficacitate indispensabilă pentru eradicarea ţesutului tumoral restant. În prezent, acest rol a fost acordat preferenţial chimioterapiei.

Există încă destule discuţii contradictorii. Astfel, tumorile mici pot fi tratate de la început şi exclusiv prin exereză chirurgicală. Cele care s-au pediculizat nici măcar nu mai impun sacrificiul rinichiului respectiv. Alţi practicieni au renunţat total la radioterapie în favoarea chimioterapiei.

Toate cazurile noastre au avut tumori voluminoase, astfel că, ţinînd seama de fragilitatea lor şi de riscul ruperii intraperitoneale în cursul manevrelor, am recurs de rutină la următorul protocol terapeutic pentru stadiile I şi II:

— ziua — 2 : radioterapie preoperatorie + dactinomicină;
— ziua — 1 radioterapie preoperatorie + vincristină + dactinomicină;
— ziua — 0 : exereza chirurgicală a tumorii;
— ziua + 1 pînă la ziua + 7 : zilnic radioterapie + chimioterapie cu actinomicină D, 1,5 micrograme/kilocorp. În a şaptea zi se repetă vincristina, 1,5 mg/m^2.

Ulterior se repetă o cură săptămînală de actinomicină, cinci zile pe săptămînă şi vincristină o dată pe săptămînă, timp de trei luni, după care se continuă cu o cură săptămînală, repetată la șase săptămîni, timp de șase luni.

S-a indicat și altă schemă, care constă în radioterapie preoperatorie pînă la 2 000 r, urmată de exereză. Eventual postoperator, se va completa pînă la 3 000 r, sau se va aplica toată radiația de 3 000 r numai în perioada postoperatorie.

Alte tumori renale ale copilului cum sînt nefrocarcinomul, nefromul mezoblastic (tumoarea Boland sau sarcomul) sînt descoperiri histologice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BURGHELE, T. N. — Patologie chirurgicală — Tumorile aparatului urogenital, Ed. Medicală, București, 1972, 567—700.

CAMEY, M. — Le mode de présentation du cancer du rein. *Rev. Prat.* 1983, 33, 609—623.

CHATELIN C. — Traitement chirurgical de l'adénocarcinome renal, *Revv. Prat.*, 1983, 33, 633—638.

DE MARIA, J. E., HARDY, B. E., BREZINSCHI, A., CHURCHILL, B. M. — Renal Transplantation in Patients with Bilateral Wilm's Tumor — *J. Ped. Surgery*, 1973, 14, 577—579.

DOUVIN, D. H., RETHES, L. — Anatomie pathologique des cancers des reins, *Rev. Prat.*, 1983, 33, 603—609.

EHRLICH, R. M., GRADWIN, W. E. — The Surgical Treatment of Nefroblastom — Am. Cancer Soc. Nat. Conf., Washington D. C., March, 1973.

GRUNER, M., BITKER, M., TOURNADE, M. F. — Tumeurs malignes du rein chez l'enfant, *Rev. Prat.*, 1983, 33, 643—655.

KAPLAN, G. W. — Mesoblastic Nephrom in Current Urologic Therapy — J. Kaufman, W. B. Saunders, Philadelphia, 1980, 75.

LOUIS, J. F. — Tumeurs du rein — Tumeurs rares du rein — Enc. Med. Chir., 1980, 18 096, A^{20}.

MOVRISON, A. S,. COLE, P. — Epidemiology of Urologic Cancer, in principles and Management of Urologic Cancers, ed. by N. Javadpour, Ed. Williams și Wilkins, Baltimore, 1979, 19.

PROCA, E. — Tratamentul cancerelor renale în faza avansată, comunicare Cong. Soc. Int. de Urologie, Viena, 1982.

PROCA, E. — Tratamentul conservator al tumorilor uroteliale, comunicare Cong. Soc. Int. Urologie, Viena, 1982.

PROCA, E. — Tratamentul actual al tumorilor Wilms, Chirurgia, 1983.

RICHARD, F., KUSS, R. — Stratégie des examens complémentaires et cancer du rein, *Rev. Prat.*, 1983, 33, 623—633.

* * * — Tumours of the Kidney and Ureter (Clark, P., Anderson, K. in Urology edit. J. Blandy, Blockwell, Oxford, 1976, 391).

24

MALFORMAŢII RENALE

Anomaliile dezvoltării parenchimului renal, frecvent asociate malformaţiilor urinare, sînt boli ereditare sau congenitale de cauză, de obicei, necunoscută. Multe dintre ele apar probabil printr-un „accident“ în dezvoltarea embrio-fetală. Studiul malformaţiilor de parenchim renal a suferit mult din cauza lipsei unei clasificări şi a unei terminologii adecvate. Majoritatea acestora sînt boli chistice. Chisturile renale sînt extrem de eterogene ca patogenie şi evoluţie clinică, aşa încît clasificarea tuturor chisturilor renale ca „boala polichistică“ reprezintă o gravă eroare. *Boala polichistică* este o degenerare difuză, bilaterală, chistică a rinichilor, fără alte modificări de parenchim renal.

Hipoplazia renală reprezintă o reducere semnificativă a masei renale, de asemenea fără tulburări calitative în dezvoltarea renală.

Spre deosebire de acestea, *displazia renală* este o anomalie structurală severă dată de o diferenţiere metanefronică anormală. Displazia poate evolua atît cu hipoplazie, cît şi cu chisturi renale şi se asociază în circa 90% din cazuri cu malformaţii urinare.

Agenezia renală reprezintă absenţa rinichilor sau a unui derivat metanefronic.

O clasificare corectă a malformaţiilor renale trebuie să aibă în vedere aceste definiţii elementare. Clasificarea cea mai pertinentă la ora actuală pare a fi cea a lui Jay Bernstein pe care o prezentăm mai jos (3).

Clasificarea malformaţiilor de parenchim renal

I. *Agenezia renală:*

A. Agenezia unilaterală
B. Agenezia bilaterală

II. *Hipoplazia renală:*

A. Rinichi mici:
  1. Hipoplazia simplă unilaterală
  2. Hipoplazia simplă bilaterală
B. Hipoplazia oligonefronică (oligomeganefronia)
C. Hipoplazia segmentară (rinichiul Ask-Upmark)

III. *Displazia renală:*

A. Displazia multichistică aplastică şi hipoplastică
B. Displazia asociată cu obstrucţie de tract urinar:
  1. Displazia segmentară cu ureterocel ectopic
  2. Displazia cu obstrucţie de tract urinar inferior

C. Displazia familială și ereditară:
  1. Displazia chistică (Meckel, Zellweger, Jeune)
  2. Displazia medulară (Beckwith-Wiedemann)

IV. *Boala polichistică:*

A. Boala polichistică infantilă
B. Boala polichistică adultă

V. *Chisturi corticale renale:*

A. Scleroza tuberoasă complexă și boala Lindau
B. Chisturi asociate cu sindroame cu malformații multiple (Zellweger, Jeune, trisomia D și E).

VI. *Chisturi medulare renale:*

A. Rinichiul cu medulară spongioasă
B. Sindroame chistice medulare:
  1. Nefronoftizia juvenilă
  2. Boala chistică medulară
  3. Sindroame reno-retiniene

VII. *Chisturi localizate*

VIII. *Anomalii de poziție și de formă*

Vor fi descrise, în continuare, malformațiile cu frecvența cea mai mare și care interesează predominant patologia adultului.

AGENEZIA RENALĂ BILATERALĂ
(sindromul Potter)

Deși este o anomalie rară, sînt comunicate sute de cazuri. Sindromul asociază frecvent, pe lîngă lipsa ambilor rinichi și un facies caracteristic (urechi jos implantate, ochi depărtați, nas în „cioc de pasăre“, precum și hipoplazie pulmonară și anomalii de poziție a extremităților. Ea pare să fie consecința unei deficiențe de lichid amniotic de multiple cauze.

De asemenea, lipsesc, de obicei, organele derivate din ductele mezonefronice (vasele deferențiale și veziculele seminale la bărbat, uterul și vaginul superior la femeie). Unii autori susțin o predominanță masculină a cazurilor (chiar prin masculinizarea feților XX, datorită lipsei de eliminare urinară a androgenilor) (3).

Natura agentului cauzal nu se cunoaște iar transmiterea genetică nu a putut fi stabilită, datorită numărului redus de cazuri.

Feții sînt, în marea majoritate, avortați sau mor prin insuficiență respiratorie secundară hipoplaziei pulmonare. Sindromul Potter, datorită malformațiilor severe asociate ageneziei renale, nu este compatibil cu viața, chiar dacă s-ar practica transplantul renal imediat după naștere.

AGENEZIA RENALĂ UNILATERALĂ

Este o anomalie mai frecventă decît sindromul Potter. Dată fiind compatibilitatea cu viața, rinichiul solitar are o semnificație clinică mai importantă.

Examenul nou-născutului trebuie să cuprindă obligatoriu și palparea rinichilor, care la această vîrstă sînt de mărimea falangei distale a policelui și sînt relativ ușor de evidențiat datorită hipotoniei peretelui abdominal.

Rinichiul solitar, prin lipsa de dezvoltare a unui ureter poate fi asociat cu hemiatrofia trigonului vezical și insuficienta dezvoltare a organelor derivate din ductul wolffian (uter unicorn și absența trompei uterine la femeie, absența vaselor deferențiale la bărbat). Uneori, de partea rinichiului absent lipsesc testiculul și suprarenala.

Frecvent, rinichiul prezent suferă o hiperplazie funcțională.

Prognosticul bolnavilor este înrăutățit de ectopia renală, de prezența unei boli renale și uneori de malformațiile gastro-intestinale asociate.

Bolnavii au riscul de traumatism sau de nefrectomie (mai ales cînd rinichiul este mare și malpoziționat) înainte de cunoașterea diagnosticului de rinichi solitar. Biopsia transcutană a rinichiului unic este contraindicată (sau indicată numai în cazuri cu totul excepționale).

HIPOPLAZIA RENALĂ SIMPLĂ

Studiile lui Oliver, Rubestein, Meyer, Bernstein au stabilit o corelație între lungimea rinichiului și mărimea corpului. Alterarea acestui raport poate perturba homeostazia organismului.

Rinichiul hipoplazic se caracterizează prin dimensiuni reduse, generate de existența unui număr redus de nefroni (de aspect normal histologic). Modificările histologice, observate pe biopsii practicate după cîteva luni de viață, sînt consecința leziunilor inflamatorii sau vasculare dobîndite și pot face imposibilă recunoașterea anomaliei primare. Rinichii hipoplazici sînt mai frecvent predispuși la infecție, după cum pot constitui punctul de plecare al unei hipertensiuni arteriale. În situația de hipoplazie unilaterală, unii autori recomandă îndepărtarea rinichiului hipoplazic pentru cura hipertensiunii.

Rinichii hipoplazici pot fi concomitent și displazici, diagnosticul diferențial fiind pe cît de important, pe atît de dificil.

Hipoplazia bilaterală este mai frecventă decît forma unilaterală și se asociază adesea cu anomalii de sistem nervos (anencefalie, displazie pituitară).

Rareori, masa nefronică este atît de redusă încît nu acoperă nevoile de excreție din perioada postnatală. Frecvent, anomalia se manifestă ca o insuficiență tubulară severă, cu scăderea puterii de concentrare, pierdere de sare și acidoză.

Diagnosticul se realizează cu ajutorul urografiei (de obicei funcția renală este suficientă pentru asigurarea imaginii radiologice) și histologic. Examenul microscopic este hotărîtor pentru diagnostic. Totuși, existența de semne radiologice de malformație renală pelvică poate sugera o displazie mai mult decît o hipoplazie.

Hipoplazia renală este o condiție congenitală, realizată fie printr-un deficit de branșare a mugurelui ureteral cu inhibiția condensării de țesut mezenchimal în jur, fie prin încetarea prematură a formării de nefroni (3).

HIPOPLAZIA OLIGONEFRONICĂ
(oligomeganefronia)

Definiție. Oligomeganefronia este o formă particulară de hipoplazie renală bilaterală, în care reducerea numărului de nefroni este asociată cu o hipertrofie nefronică armonioasă.

Condiția a fost descrisă prima dată de Royer și colab. în 1962.

Morfopatologie. Ambii rinichi sînt de volum redus, palizi, cu suprafața neregulată, granuloasă. Pe secțiune, limita cortico-medulară este imprecisă. Nu au fost descrise și alte anomalii de căi urinare.

Examenul microscopic arată o reducere a numărului de glomeruli pe secțiune, de circa 5 ori față de normal. Diametrul glomerular este crescut la 250—325 microni (față de 100—150 microni la copiii de aceeași vîrstă) (fig. 24.1). Lungimea nefronului este mult crescută (de 4 ori peste normal). Tubul proximal este particular hipertrofiat și hiperplaziat. Volumul tubului proximal este de cca 17 ori mai mare față de normal. Se pare că raportul suprafață glomerulară/volum tubular proximal se menține normal. Aparatul juxtaglomerular este și el hipertrofiat, dar nu s-au găsit valori crescute corespunzătoare ale reninei serice și numai un mic număr de copii au evoluat cu HTA (16).

Epiteliul tubular este normal, epiteliul glomerular este hipertrofiat și celulele sînt particular de bazofile.

Pe măsură ce copilul înaintează în vîrstă apar leziuni de fibroză interstițială și tubulară de etiologie și patogenie necunoscute. Cu timpul se ajunge la atrofii tubulare, fibroză periglomerulară și, în final, la hialinizarea glomerulilor.

Etiologie și patogenie. Oligomeganefronia este o anomalie congenitală. Cauza bolii nu este cunoscută și nu se asociază, în general, cu alte malformații. În 1/3 din cazuri mamele aveau vîrste peste 35 de ani (16).

Unii autori emit ipoteza că vîrsta avansată a mamei ar constitui cauza hipoplaziei (respectiv a opririi precoce a procesului de nefrogeneză în săptămînile 14—20 de viață intrauterină). În continuare, probabil că acționează și alți factori (față de hipoplazia simplă), care determină hipertrofia glomerulilor și tubilor. Acești factori sînt necunoscuți.

O altă chestiune nerezolvată din punct de vedere etio-patogenic este apariția fibrozei interstițiale, ceea ce grăbește evoluția fatală a bolii.

Tablou clinic. *Examene paraclinice.* Boala afectează predominant băieții, într-un raport de 3 : 1. Debutul manifestărilor clinice este în perioada neonatală la copiii hrăniți cu lapte de vacă și la 4—6 luni la copiii hrăniți natural (16).

Inițial, apar semne de disfuncție tubulară, manifestate la copil prin greață, vomă, anorexie, poliurie și accidente de deshidratare.

Bolnavii au acidoză, depleție de sodiu, poliurie cu defect mare de concentrare și retenție azotată moderată. Se descrie, inconstant, prezența unei proteinurii nesemnificative.

Urmează o perioadă de uremie stabilă, în care funcția renală nu se alterează dar se manifestă tulburările de dezvoltare staturo-ponderală.

Acești copii sînt, în general, subponderali la naștere și, în continuare, apar semne de rahitism agravate de osteodistrofia renală.

Episoadele de vomă, deshidratare, infecțiile pot grăbi evoluția insuficienței renale.

Perioada de deteriorare progresivă a funcției renale, fără particularități deosebite față de alte boli, marchează ultima fază de evoluție a bolii. În cîteva luni se ajunge la uremia terminală. Speranța de viață a copiilor cu oligomeganefronie este de 12—13 ani.

Tratament. În primele faze, tratamentul constă în corecția pierderii de sare și apă, a acidozei, reducerea aportului proteic corespunzător clearance-ului glomerular. Uneori sînt necesare cantități mari de vita-

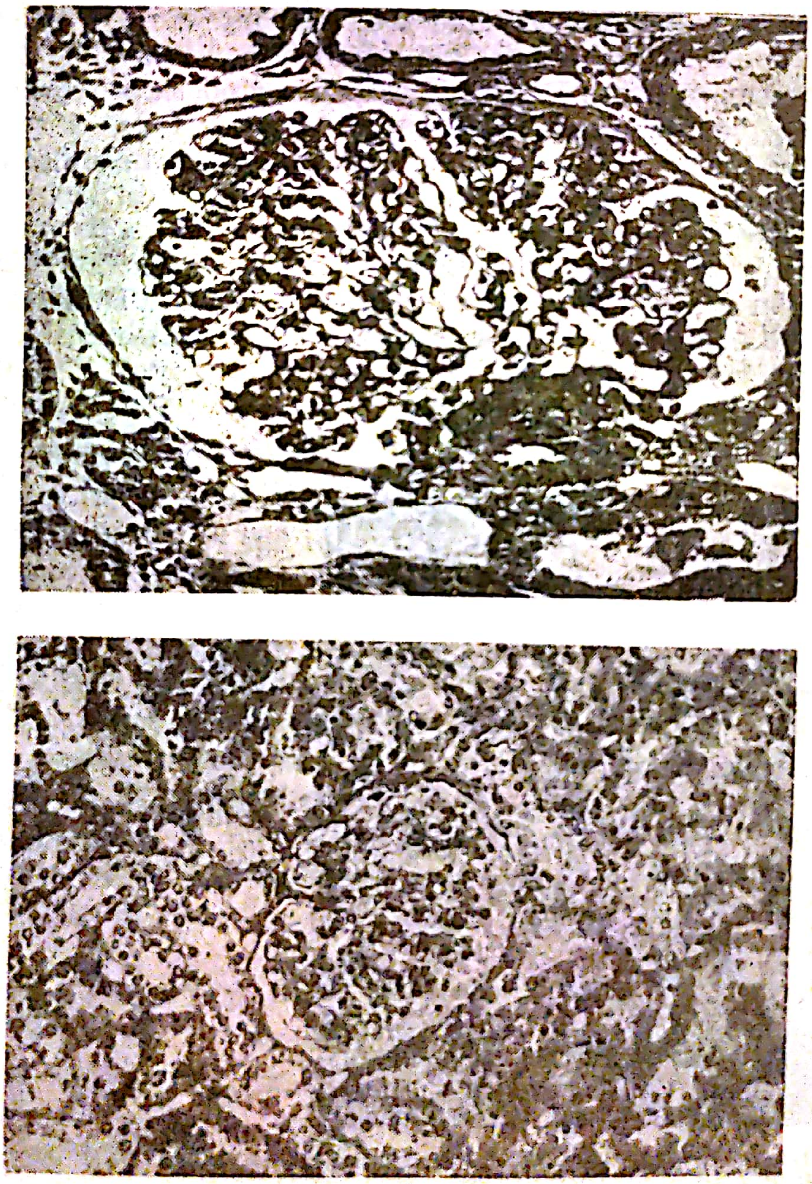


Fig. 24.1. Hipoplazie oligonefronică la un copil de 6 ani (*a*) și rinichiul unui copil normal de aceeași vîrstă (*b*). Se observă hipertrofie de glomeruli, tubi și aparat juxtaglomerular (Hamburger J. — Néphrologie, Flammarion Med. Sciences, p. 1 462, Paris, 1966).

mină D și calciu pentru ameliorarea creșterii osoase, transfuzii de masă eritrocitară pentru corecția anemiei secundare insuficienței renale.

In perioada terminală, copiii cu oligomeganefronie sînt candidați pentru programul de hemodializă și transplant renal.

HIPOPLAZIA SEGMENTARĂ
(rinichiul Ask-Upmark)

Hipoplazia segmentară a fost descrisă prima dată în 1929 de Ask-Upmark la 6 bolnavi de vîrstă tînără atinși de nefroangioscleroză. Afecțiunea interesează de două ori mai frecvent fetele decît băieții.

Morfopatologie. Rinichii (sau rinichiul) atinși sînt mici și prezintă pe suprafața exterioară șanțuri transversale, marcînd locul segmentelor atrofice, vizibile pe secțiune, alături de segmentele normale.

Segmentele anormale microscopic, sînt bine delimitate de țesutul sănătos. Corticala este foarte subțire, medulara este redusă la o bandă și lipsită de anse Henle.

Zonele atinse par lipsite de glomeruli, dar la colorația PAS apar vestigii glomerulare sub forma unor mase fibrohialine. Dacă există glomeruli mai vizibili, aceștia au aspect ischemic (2).

Tubii sînt colabați, cu un epiteliu clar, dar pot fi și dilatați, cu epiteliu cubic și lumen plin cu cilindri coloizi (aspect pseudotiroidian) (fig. 24.2).

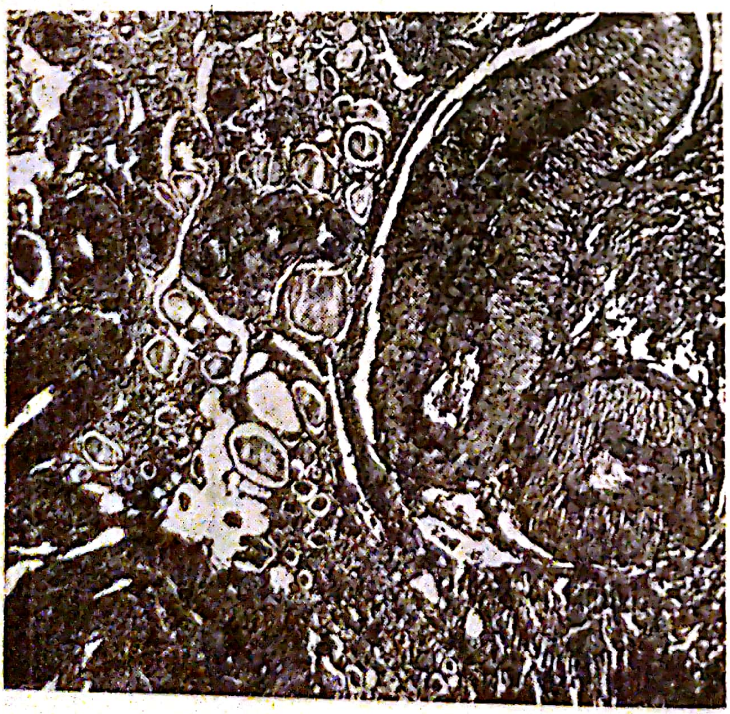


Fig. 24.2. Hipoplazie renală segmentară. Aspect pseudotiroidian. Vasele au pereți subțiri și par numeroase și apropiate (Hamburger J. — Néphrologie, Flammarion Med. Sciences, p. 1 468, Paris, 1966).

Arterele arcuate și interlobare sînt tortuoase, cu procese de endarterită cronică sclero-elastică (16).

Nu există infiltrat inflamator în interstițiul segmentelor anormale.

În segmentele normale parenchimul renal este normal sau prezintă leziuni secundare hipertensiunii arteriale: endarterită a vaselor de calibru mediu, hialinizare subendotelială, necroză a arteriolelor aferente, hialinoză glomerulară (12).

Zonele afectate pot interesa polul superior al rinichiului (cel mai frecvent), polul inferior sau orice altă zonă din rinichi, uni- sau bilateral.

Etio-patogenie. Mecanismul hipertensiunii arteriale este necunoscut. Este posibilă o hipersecreţie de renină datorită ischemiei intrarenale în segmentele atrofice, dar dozările de renină serică nu au dat rezultate concludente. Pe de altă parte, în segmentele interesate, aparatul juxtaglomerular este absent, ceea ce vine în contradicţie cu ipoteza de mai sus (12).

Boala este congenitală, deşi unii autori emit ipoteza unei injurii inflamatorii sau ischemice pe un rinichi primar sănătos. Cei mai mulţi autori consideră totuşi că defectul embrio-fetal este de natură ischemică şi interesează unele artere intrarenale, fie în ceea ce priveşte dezvoltarea lor, fie în ceea ce priveşte permeabilitatea.

Tablou clinic. Examene paraclinice. Semnul clinic cel mai important este hipertensiunea arterială. Primele manifestări de boală apar, de obicei, după vîrsta de 10 ani. HTA este severă, cu retinopatie severă şi hipertrofie ventriculară stîngă. Iniţial, semnele de insuficienţă renală sînt moderate. Uneori, există o proteinurie. Urografia arată dilataţii caliceale, în coadă de rîndunică, în segmentele atinse, în ciuda unui bazinet de dimensiuni normale. Aortografia pune în evidenţă artere renale normale, dar în faza nefrografică zonele atinse apar sub formă de benzi nevascularizate (16).

Diagnosticul de certitudine este histologic; biopsia transcutană, poate atinge însă segmente normale.

Se descriu 5 forme anatomoclinice (16): 1) hipoplazia segmentară, strict unilaterală, cu hipertrofie compensatorie de partea opusă, fără proteinurie şi cu insuficienţă renală minimă; 2) hipoplazia segmentară bilaterală dar asimetrică, fără hipertrofie compensatorie, cu proteinurie şi cu insuficienţă renală minoră; 3) hipoplazia segmentară bilaterală şi simetrică, cu proteinurie şi insuficienţă renală severă; 4) forme latente, fără HTA în copilărie şi fără insuficienţă renală, eventual cu HTA în perioada adultă; 5) hipoplazia segmentară asociată cu malformaţii urinare sau displazie.

Prognosticul este înrăutăţit de prezenţa proteinuriei şi insuficienţei renale. Existenţa de leziuni unilaterale şi hipertrofie compensatorie controlaterală îmbunătăţesc prognosticul. Leziunile de hialinoză segmentară sau mai generalizată indică o evoluţie nefavorabilă a HTA după ablaţia rinichiului.

Tratament. Nefrectomia rinichiului atins unilateral sau îndepărtarea polului renal interesat duc la ameliorarea HTA.

În formele bilaterale, tratamentul medical al HTA şi insuficienţei renale sînt singurele eficace.

În cazuri extreme se recomandă nefrectomia bilaterală şi dializa sau/şi transplantul. În program de dializă-transplant trebuie incluşi şi pacienţii cu uremie terminală.

În formele latente se recomandă controlul TA la 3 luni şi al funcţiei renale la un an.

DISPLAZIA RENALĂ

Definiţie. Displazia renală rezultă dintr-o diferenţiere metanefronică anormală şi se caracterizează histologic printr-o alterare profundă a parenchimului renal (3).

Etio-patogenie. Boala apare sporadic şi este considerată o malformaţie congenitală. Există doar cîteva situaţii de displazii renale, care apar în boli ereditare. Displazia se însoţeşte (în forma ei congenitală), cam în 90% din cazuri, de malformaţii de căi urinare cu caracter obstructiv. Această observaţie a dus la ipoteza că dezorganizarea structurii renale apare ca o consecinţă a creşterii presiunii în căile urinare în amonte de obstacol. Creşterea presiunii ar putea fi un factor patogenic, dacă acţionează în stadii precoce de dezvoltare ale parenchimului renal. În sprijinul acestei ipoteze vin o serie de argumente, mai ales de ordin statistic: malformaţiile unilaterale de căi urinare sînt însoţite de displazie unilaterală, malformaţiile de căi urinare joase sînt însoţite de displazie bilaterală, iar în situaţia de ureterocel ectopic, displazia interesează polul superior al rinichiului în zona de implantare a ureterului cu stază (3).

Teoria este controversată deoarece unele din malformaţiile de căi urinare care însoţesc displazia nu sînt obstructive.

S-a emis şi reversul ipotezei de mai sus: căile urinare nu se dezvoltă (ureter atrezic, de exemplu) deoarece ţesutul renal, grav malformat nu secretă urină şi lipsa fluxului urinar necesară pentru menţinerea lumenului antrenează nedezvoltarea organului (3).

Morfopatologie. Rinichii displazici pot fi mari sau mici, de formă normală sau modificată. Ei pot fi aplazici, hipoplazici, chistici sau o combinaţie din toate aceste aspecte (1).

Examenul microscopic pune în evidenţă structuri imature renale, dar numai prezenţa de glomeruli şi tubi primitivi nu este suficientă pentru diagnostic (asemenea aspecte se pot observa şi în rinichii unor pacienţi tineri în zonele în care s-a practicat o biopsie sau s-a produs o modificare ischemică). Pentru diagnosticul de displazie este necesară prezenţa tubilor primitivi şi a cartilajelor metaplazice (3). Tubii primitivi sînt structuri tubulare mărginite de epiteliu columnar sau ciliat şi înconjurate de zone de ţesut mezenchimal celular (fig. 24.3). Ele provin din ramurile mugurelui ureteral.

Cartilajele metaplazice provin din diferenţierea aberantă a blastemului metanefronic.

Glomerulii imaturi se caracterizează prin prezenţa unui strat proeminent de celule cuboide care învelesc ghemul glomerular. Glomerulii sînt malformaţi sau sclerozaţi, iar spaţiul de filtrare este dilatat.

Tubii imaturi prezintă un epiteliu redus, aplatizat.

Alături de aceste structuri displazice, se întîlnesc chisturi cu pereţi fibroşi şi ţesut renal adult normal. Proporţia acestor structuri variază cu forma clinică.

Forme clinice. *Rinichi displazici, multichistici, aplazici şi hipoplazici.* Proporţia de ţesut renal normal este variabilă, în funcţie de cantitatea de ţesut displazic, de numărul chisturilor, de forma aplazică sau displazică. Malformaţiile urinare cel mai frecvent întîlnite sînt: absenţa pelvisului renal și atrezia ureterului, dar și îngustări de ureter, megaureter, ectopie ureterală, cu sau fără ureterocel.

Cazurile cu aplazie sau cu rinichi multichistici evoluează grav, copilul fiind avortat sau murind imediat după naștere.

Forma unilaterală, chiar aplazică sau multichistică, este benignă (7). Datorită malformațiilor urinare acești rinichi sînt predispuși la infecții și pielonefrită.

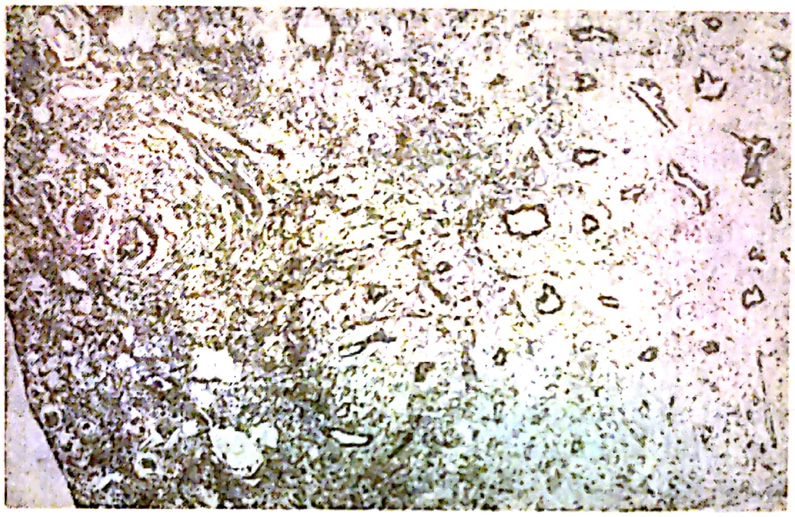


Fig. 24.3. Displazie renală cu hipoplazie. Tubi primitivi într-o stromă bogată în fibre colagene. Nu se observă cartilaje și fibre musculare netede (Hamburger J. — Néphrologie, Flammarion Med. Sciences, p. 1 467, Paris, 1966).

În cazurile unilaterale poate apare ocazional HTA (7).

Displazia renală poate fi însoțită și de alte malformații congenitale: defect septal ventricular, coarctație de aortă, atrezii esofagiene, duodenale, rectale, anomalii de sistem nervos central. Prognosticul depinde de severitatea anomaliilor coexistente.

Displazia renală segmentară asociată cu ureterocel ectopic. Este o displazie de pol renal superior care însoțește o malformație urinară caracterizată prin rinichi dublu, cu pelvis dublu și ureter dublu. Capătul inferior al ureterului este implantat ectopic și formează o dilatație chistică (ureterocel), care proemină în vezică.

Ureterul este dilatat, tortuos. Se ajunge aproape invariabil la obstrucție, cu hidronefroza polului superior al rinichiului dublu, care devine displazic (3).

Este cel mai frecvent tip de displazie din urologia pediatrică.

Diagnosticul se face radiologic și cistoscopic.

Uneori ureterocelul poate comprima și ureterul inferior, determinînd și hidronefroza și pielonefrita polului inferior.

Displazia renală asociată cu obstrucție de tract urinar inferior. Cel mai frecvent condiția este bilaterală și apare în prezența de: valve ureterale posterioare și, mai rar, atrezie ureterală sau fibroelastoză ureterală. Vezica este mărită, hipertrofică, cu hidroelastoză și hidroureter bilateral.

Uneori displazia variază ca grad între cei doi rinichi. Infecția este o complicație frecventă.

Displazia renală familială și anomaliile renale din sindroamele malformative. Spre deosebire de formele de mai sus, în care displazia apare în asociere cu malformații de căi urinare, în această formă displazia renală nu este însoțită de malformații urinare (3).

Acest tip de displazie se însoțește frecvent de anomalii de dezvoltare a plămînilor cu detresă respiratorie și are caracter familial (15). Pot apare și alte malformații: de sistem nervos, aparat digestiv, anomalii genitale, disgenezie hepatică. Displazia are frecvent un caracter chistic.

Unele sindroame cuprinse în această grupă se caracterizează prin chisturi corticale rezultînd dintr-o degenerare chistică tubulară și nu dintr-o diferențiere metanefronică alterată (boala Lindau, scleroza tuberoasă). Chisturile pot acționa în continuare ca un factor patogenic prin compresia parenchimului din vecinătate.

Tratamentul va fi individualizat pentru fiecare caz. Tratamentul medical are drept scop eradicarea infecției urinare, corecția dezechilibrelor provocate de insuficiența renală, normalizarea valorilor tensionale.

Tratamentul chirurgical constă în corecția malformației urinare, acolo unde este posibil și în nefrectomie în situațiile în care se apreciază că un rinichi este total afuncțional, iar rinichiul controlateral este capabil să asigure o funcție renală satisfăcătoare.

BOALA POLICHISTICĂ RENALĂ

Definiție. Boala polichistică a rinichilor constă într-o degenerare, de obicei bilaterală, chistică a unor porțiuni ale nefronului. Chisturile ocupă o suprafață mai mare sau mai mică din rinichi în defavoarea parenchimului sănătos și duc, aproape în toate cazurile, la mărirea de volum a rinichilor.

Boala este una din cele mai frecvente afecțiuni ereditare condiționată monogen, cu o frecvență totală de circa 0,2‰.

Boala polichistică renală este considerată a 3-a cauză a insuficienței renale cronice la adult, după glomerulonefrite și pielonefrite (13).

Toți autorii sînt de acord cu existența a două forme de boală polichistică, distincte din punct de vedere morfologic și al transmiterii ereditare, dar aproape identice din punct de vedere clinic: forma infantilă și forma adultă.

Spre deosebire de malformațiile descrise pînă acum, care erau în marea lor majoritate boli congenitale, boala polichistică renală este ereditară.

Din punct de vedere al transmiterii genetice, boala adultului are un risc de transmitere mult mai mare (50%) față de forma infantilă (25%).

Etio-patogenie. Boala polichistică a adultului se transmite autosomal dominant. Gena responsabilă pare să aibă o penetranță foarte puternică. Forma întîlnită la copii are o transmitere autosomal recesivă și se manifestă în 4 varietăți, după vîrsta de apariție (3 a): perinatală, neonatală, infantilă și juvenilă. Unii autori admit existența de gene mutante diferite pentru fiecare din cele 4 forme clinice.

Forma perinatală, în care circa 90% din parenchim este înlocuit de chisturi unele enorme, are prognosticul cel mai sever, nou-născuții prezentînd de obicei o insuficiență renală gravă și avînd în medie o durată de supraviețuire de pînă la 6 săptămîni.

În forma neonatală circa 60% din parenchim este înlocuit de chisturi, iar durata de supraviețuire este de cîțiva ani.

În forma infantilă circa 25% din parenchim este distrus. În primele 6 luni de viață rinichii și ficatul se măresc de volum, iar tulburările mai grave: insuficiența renală și hipertensiunea portală se dezvoltă mai tîrziu, pînă în adolescență.

Forma juvenilă, în care rinichii nu sînt de obicei măriți iar afectarea parenchimului este de circa 10%, se dezvoltă între primul și al cincilea an de viață. Dacă copiii nu fac insuficiență renală, prognosticul lor este întunecat de fibroza periportală hepatică progresivă, asociată aproape constant, și care evoluează final spre o insuficiență hepatică severă ce domină tabloul clinic.

În apariția chisturilor au fost implicate mai multe mecanisme. O primă ipoteză sugerează absența joncțiunii mugurelui ureteral cu țesutul metanefronic, ceea ce conduce la degenerescența chistică a acestui țesut (Hilldebrand).

O a doua ipoteză presupune că, în mod normal, diferitele generații de nefroni care apar în cursul dezvoltării embriologice, în momentul cînd sînt înlocuite, se resorb, pierzîndu-și legătura cu sistemul colector. La pacienții cu boală polichistică această resorbție nu s-ar produce (Kampmeier și Mc Kenna).

Microdisecțiile efectuate de Osathanondh și Potter infirmă ambele teorii. Apariția chisturilor la vîrsta adultă și creșterea dimensiunilor rinichilor de-a lungul anilor, la pacienții adulți urmăriți, neagă existența unui defect de dezvoltare. Studiile experimentale recente sugerează o anomalie tubulară progresivă, secundară posibil unei tulburări genetice ereditare și deși anatomia și histologia bolii sînt perfect cunoscute, patogenia și etiologia chisturilor rămîn obscure.

Morfopatologie. Macroscopic, rinichii sînt măriți de volum, păstrîndu-și în general forma. Chisturile de mărimi diferite interesează ambii rinichi într-o proporție mai simetrică la tipul infantil și mai puțin simetrică la adult. Între chisturi se disting zone de parenchim renal normal dar care, în timp, poate suferi prin: compresie, infecție, hemoragii.

Chisturile conțin un lichid fie galben-pai, cu compoziția ultrafiltratului, fie mai tulbure, cu cristale de colesterol care dovedesc că este vechi. Conținutul poate fi, în cazurile complicate, purulent sau hemoragic.

Microscopic, s-a demonstrat că orice porțiune a nefronului se poate transforma chistic.

De cele mai multe ori, chisturile sînt tapetate de un epiteliu cubic simplu. Alteori, însă, structura peretelui poate arăta porțiunea de nefron care a suferit dilatația și, mai mult decît atît, unele chisturi păstrează și funcția de tub proximal, distal sau colector. Uneori pot fi observați glomeruli de tip fetal.

În forma infantilă sînt interesați tubii colectori (3, 13), așa cum rezultă din microdisecțiile efectuate de Osathanondh și Potter, în timp ce în forma adultă chisturile rezultă din dilatația tubilor proximali sau distali (3). De multe ori, la adult, această distincție nu mai este posibilă. În ce măsură chisturile sînt sau nu funcționale este mai greu de stabilit.

Chisturile interesează atît medulara cît și corticala și pereții lor pot deveni fibroși prin complicațiile infecțioase sau hemoragice care survin în cursul evoluției. Localizarea predominantă a chisturilor în medulara renală a permis descrierea unui tip medular de boală, întîlnită atît în forma adultului (autosomal dominantă) cît și în cea a copilului (autosomal recesivă).

Bazinetul și calicele sînt distorsionate datorită compresiei chistice externe. În rest, ele au o dezvoltare normală.

Evoluția procesului histologic este spre distrucția progresivă a parenchimului prin: dilatare chistică progresivă a nefronilor intacți, compresia țesutului adiacent normal, hemoragii și infecții (13).

Căile urinare nu sînt, în general, malformate.

Bolnavii cu boală polichistică renală nu au o frecvență mai mare de uropatii malformative decît restul populației.

Degenerarea chistică poate apare și în alte organe decît rinichiul. Circa 30—40% din pacienții cu polichistoză renală — forma adultă — au chisturi hepatice. Aceste chisturi uni- sau multiloculare conțin un lichid asemănător cu bila și sînt mărginite de un epiteliu biliar. Chisturile sînt, în general, asimptomatice. Rareori se pot rupe și infecta.

La bolnavii cu boală polichistică renală hemodializați, a căror durată de viață a fost prelungită, s-au notat cazuri de evoluție spre o boală hepatică cu hipertensiune portală și insuficiență hepatică.

În varietatea juvenilă a formei infantile se notează frecvent existența concomitentă a unei fibroze hepatice congenitale. Kerr și colab. susțin că fibroza hepatică congenitală însoțește orice anomalie chistică de ducte intrahepatice. Ea se manifestă sub forma unor benzi fibroase care înconjoară insule de țesut hepatic normal și trebuie deosebită de ciroza hepatică congenitală care are un prognostic mai sever.

Fibroza hepatică este recunoscută clinic prin apariția semnelor de hipertensiune portală (9).

Bolnavii cu boală polichistică pot prezenta chisturi și în alte viscere, dar acestea sînt mult mai rare și, de obicei, asimptomatice. 5% din pacienți prezintă chisturi pancreatice, dar pot fi evidențiate și chisturi uterine, ovariene, pulmonare, în veziculele seminale.

Mai interesantă pare asocierea cu anevrismele saculare de artere cerebrale. Se apreciază că aproximativ 12% din bolnavii cu boală polichistică mor prin hemoragie cerebrală, iar 4% din bolnavii cu anevrisme intracraniene au boală polichistică renală (3). Anevrismele arterelor sistemice sînt rare și asocierea cu boala polichistică renală pare să fie întîmplătoare. Malformații cardiovasculare sau scheletice au fost comunicate în asociere cu boala polichistică, dar ele sînt foarte rare.

Tablou clinic. Examene paraclinice. Boala polichistică renală a adultului este diagnosticată, de obicei, în jurul vîrstei de 40 de ani. Simptomul clinic cel mai precoce și dealtfel și cel mai frecvent este durerea lombară, surdă, bilaterală (întîlnită în 30% din cazuri). Mai rar bolnavul se adresează medicului, prima dată, pentru o durere violentă determinată de o colică renală, pentru eliminarea unui calcul sau pentru hematurie macroscopică (25% din cazuri). Alteori, diagnosticul este căutat de medicul care cunoaşte istoria familială a pacientului.

HTA apare de obicei mai tardiv în evoluţia bolii şi nu este un semn obligatoriu (în circa 17% din cazuri).

Examenul clinic evidenţiază aproape fără excepţie prezenţa maselor renale mărite de volum.

Hematuria severă, persistentă, apare mai tardiv, în general, şi poate fi însoţită de colici prin cheaguri sau poate genera anemie secundară (6) (mai rar şi dificil de apreciat cauza anemiei la un pacient care are şi un grad de insuficienţă renală). O hematurie brutală poate apare după un efort fizic mare.

Mulţi autori recunosc drept semn constant proteinuria (în cantităţi variabile) (16).

Studiul funcţiei renale arată o evoluţie progresivă a insuficienţei renale. Datorită evoluţiei lente se apreciază că bolnavii cu boală polichistică renală au o toleranţă mai bună pentru insuficienţa renală, decît cei cu alte afecţiuni renale bilaterale.

Mai rar, bolnavii fac episoade acute de insuficienţă renală, pe fondul de evoluţie cronică, cu ocazia unei complicaţii (infecţie, obstrucţie prin calcul sau cheag de sînge, sau compresie prin chisturi) sau a unui dezechilibru hidro-electrolitic, generat de cele mai multe ori de greşeli dietetice (hiposodemie accentuată de un regim desodat inoportun).

Nici unul din semnele clinice şi de laborator menţionate nu este caracteristic.

Examenul radiologic este deosebit de important pentru diagnosticul de boală polichistică. Examenul abdominal simplu sau tomografia arată umbre renale mărite, de cele mai multe ori bilateral, cu contur boselat. Se consideră că mărirea taliei rinichilor cu peste 3 cm (Billing) este sugestivă pentru diagnosticul de boală polichistică. Urografia evidenţiază deformări tipice ale calicelor şi bazinetelor, datorită prezenţei chisturilor. Calicele sînt elongate, tortuoase, îndreptate în direcţii neobişnuite şi poartă, ca şi bazinetul, amprente tipice, semilunare (6).

Aortografia şi arteriografia arterelor renale arată un aspect, considerat tipic, de „parenchim mîncat de viermi“, cu arterele intrarenale deformate în jurul lacunelor care reprezintă chisturile.

Metodele cu izotopi sau ultrasunete nu sînt superioare urografiei. Renogramele sînt întotdeauna alterate.

Existenţa unui grad de insuficienţă renală poate face dificil diagnosticul radiologic (urografic) şi izotopic. Ecografia şi tomografia computerizată permit identificarea cu uşurinţă a chisturilor.

Diagnosticul diferenţial se face în primul rînd cu neoplasmul renal. Mărirea bilaterală a rinichilor, aspectele urografice descrise şi mai ales ecografia şi tomografia computerizată, ca şi o eventuală istorie familială, permit diagnosticul de boală polichistică.

Pielonefrita poate avea o simptomatologie asemănătoare cu boala polichistică, iar aceasta din urmă se complică frecvent cu pielonefrita. Diagnosticul este relativ simplu, deoarece nu există pielonefrită primitivă cu rinichi măriţi de volum.

Au mai fost menționate drept erori de diagnostic: pionefroza, hidronefroza bilaterală, chisturile solitare de rinichi, nefroptoza, chisturile hidatice, alte tumori abdominale.

Complicații. Primul grup de complicații, și cel mai frecvent, este reprezentat de infecții. Infecția urinară, pielonefrita cronică sînt frecvent asociate cu boala polichistică. Ele favorizează dezvoltarea calculilor și cercul vicios se închide. Unii autori menționează o predispoziție particulară a acestor bolnavi la infecții severe, care ajung uneori la pionefroză sau septicemie.

Complicațiile neinfecțioase sînt reprezentate de: rupturi de chisturi, hemoragii în chisturi, angularea ureterului prin compresie chistică, deplasarea rinichiului, formarea de calculi, sindroame compresive abdominale (6).

Majoritatea autorilor sînt de părere că sarcina agravează starea bolnavelor deși datele statistice nu sînt suficient de concludente. Există paciente care au născut mai mulți copii și au trăit la fel de mult ca și restul bolnavelor. La aceasta trebuie adăugat riscul copilului de a face boala (penetranța genei patologice este extrem de mare) (13).

Înainte de existența hemodializei și transplantului renal speranța de viață a bolnavului cu forma adultă era de aproximativ 50 de ani. Numai jumătate din pacienți mor prin insuficiență renală. Restul deceselor sînt provocate, în ordine, de: hemoragii cerebrale, infarct de miocard, insuficiență cardiacă.

Tratament. Nu există un tratament specific patogenic sau etiologic. Bolnavii diagnosticați trebuie urmăriți pentru depistarea infecției urinare, hipertensiunii arteriale, insuficienței renale.

Infecțiile urinare trebuie tratate corect, după antibiogramă, un timp suficient pentru a se asigura sterilizarea urinilor. Din momentul diagnosticului, orice cateterism sau endoscopie trebuie, pe cît posibil, evitate.

Hipertensiunea arterială trebuie depistată precoce și tratată permanent, deoarece ea constituie un factor de agravare suplimentar pentru insuficiența renală.

Insuficiența renală va fi tratată corespunzător, cu o atenție deosebită pentru tulburările hidro-electrolitice. Bolnavii nu necesită restricții sodate severe, fiind în general predispuși la hiposodemie cu toate consecințele ei (6, 13). Cînd insuficiența renală devine severă, bolnavul trebuie să intre în programul de hemodializă — transplant.

Operația Rovsing (micropuncții cu decomprimarea chisturilor), propusă în 1911 și care nu realiza decît o ameliorare parțială a durerilor acestor bolnavi, nu mai este de actualitate, mai ales de cînd se cunoaște că unele chisturi pot fi funcționale.

Bolnavii au un risc crescut de traumatism extern sau intern (în cursul intervențiilor pe abdomen). Ruperea unor chisturi poate impune nefrectomia de necesitate, înrăutățind prognosticul bolnavului.

Din momentul diagnosticului, rudele și copiii pacientului trebuie supuși unui examen medical complex (clinic, radiologic).

Riscul de transmitere genetic fiind mare, sfatul genetic constituie o componentă terapeutică importantă și trebuie avut în vedere de orice medic.

NEFRONOFTIZIA JUVENILĂ — BOALA CHISTICĂ MEDULARĂ

Definiție și genetică. Termenii de nefronoftizie juvenilă (NFJ) și boală chistică medulară (BCM) desemnează un grup de afecțiuni renale ereditare cu caractere clinice și histologice relativ eterogene. Cercetările din ultimii 30 de ani conduc pe cei mai mulți autori la părerea că cele două noțiuni semnifică o singură entitate.

Prima descriere, din 1944, aparține lui G. Thorn, care a descris 2 cazuri de „insuficiență renală simulînd o insuficiență cortico-suprarenală“. Aceste cazuri se folosesc și în prezent drept cazuri de referință pentru ceea ce autorii americani descriu drept boală chistică a medularei.

Ulterior, Fanconi descrie, în Europa, cazuri asemănătoare, pe care le numește „nefronoftizie juvenilă“.

Din 1944 au fost descrise peste 200 de cazuri, sugerînd din ce în ce mai mult că ele reprezintă una și aceeași boală.

Majoritatea nefrologilor numesc complex NFJ-BCM bolile renale cu următoarele caractere: tulburări de dezvoltare staturală, rinichi mici, insuficiență renală progresivă, anemie, pierdere renală de sodiu (uneori și de K^+), polidipsie, poliurie, enurezis, istorie familială de boală renală și de deces la vîrstă tînără, anomalii urinare absente, lipsa litiazei și nefrocalcinozei, retinită pigmentară, culoare blondă (roșcată) a părului.

Boala este familială și se descriu două moduri de transmitere: autosomal recesiv, pentru cazurile cu debut mai precoce (în prima sau a doua decadă a vieții), asociate cu retinită pigmentară, provenind frecvent din familii consanguine (3, 8) și autosomal dominant pentru formele cu debut mai tardiv, fără leziuni oculare. Forma autosomal recesivă, mai frecventă, poate fi asimilată cu nefronoftizia juvenilă, în timp ce forma dominantă ar corespunde bolii chistice de tip medular. În forma dominantă s-au descris *pedigree*-uri care sugerează o transmitere legată de cromozomul X (8).

Morfopatologie. Prezența chisturilor pare să nu fie elementul principal de diagnostic. Au existat cazuri cu formă clinică completă, dar care la examenul histologic nu prezentau chisturi.

În general, rinichii sînt micșorați de volum, uneori cu cîteva cicatrice pe suprafață. Cînd există, chisturile, de dimensiuni mici, sînt situate în medulară sau la joncțiunea cortico-medulară. Cortexul este diminuat și joncțiunea cortico-medulară este dificil de apreciat (8).

Chisturile, situate la joncțiunea cortico-medulară, sînt căptușite de un epiteliu caracteristic tubilor colectori, cu care comunică. Glomerulii sînt atrofici și mulți dintre ei hialinizați. Există fibroză periglomerulară. Tubii sînt atrofici, cu membranele bazale îngroșate. Ansele Henle apar atrofice sau distruse, iar interstițiul medular, hipertrofiat, prezintă o fibroză interstițială caracteristică. Chisturile conțin un lichid dens, granulos, ca un cilindru.

Leziunile cele mai frecvente și caracteristice par să fie fibroza interstițială medulară progresivă și atrofii variabile ale segmentelor nefronului, precum și îngroșări de membrane bazale (8).

Sînt autori care consideră că anomalia principală a complexului NFJ-BCM constă într-o structură sau funcție anormală a membranei bazale tubulare, dar această ipoteză nu a fost dovedită (3).

Tablou clinic. Examene paraclinice. Bolnavii consultă medicul din cauza apariției unor simptome ca: fatigabilitate, vărsături, poliurie, enurezis, sau pentru că își cunosc istoria familială (5).

La întîrzierea staturo-ponderală, transmisă probabil ereditar, se pot adăuga semne de osteodistrofie renală, secundară insuficienței renale cronice.

Anemia este considerată, de unii autori, mai severă decît ar corespunde gradului de insuficiență renală, dar această afirmație pare să fie falsă.

Pierderea de sodiu (8) (și de potasiu) (3) este deosebit de severă, iar mecanismul ei este necunoscut. S-a invocat o pierdere totală a funcției ansei ascendente Henle, dar cercetări mai recente infirmă afirmația. Trygstad susține că o creștere de filtrat glomerular eliberat spre tubul distal este responsabilă pentru pierderea de Na^+.

Se descrie o alterare a puterii de concentrare a rinichiului, anterioară reducerii filtratului glomerular și pierderii de sare, a cărei cauză nu se cunoaște. După unii, proliferarea progresivă de țesut conjunctiv ar duce la pierderea de sare, modificarea capacității de concentrare și final la insuficiență renală.

Insuficiența renală este progresivă și filtratul glomerular este deosebit de sensibil la deshidratare (8).

Caracteristică complexului NFJ-BCM este absența anomaliilor chistice în alte organe. Cazul descris de Boichis ca „nefronoftizie cu fibroză hepatică congenitală“ este izolat.

Examenul de urină este „particular“ de normal, lipsa semnelor urinare observîndu-se și în formele cu insuficiență renală severă.

Biopsia transcutanată sau prin laparatomie nu este concludentă, datorită profunzimii leziunilor.

Nefrotomografia și arteriografia nu sînt nici ele mai utile pentru diagnostic.

Diagnosticul pozitiv poate fi presupus în cazurile tipice.

Diagnostic diferențial. Problema diagnostică cea mai dificilă este cu *rinichiul cu medulară spongioasă* (Cacchi și Ricci), care constă în prezența de chisturi la nivelul piramidelor cu dilatația sau ectazia tubilor colectori (16). Principalele manifestări ale rinichiului spongios sînt dureri, colici, litiază, hematurie. Nefrocalcinoza este frecventă și în consecință și infecțiile. Adeseori rinichiul spongios este asimptomatic și poate fi descoperit întîmplător la un examen radiografic corect sau la un examen bioptic sau necroptic. Condiția este mai benignă decît complexul NFJ-BCM iar prognosticul ei este în funcție de prezența de infecții, litiază sau obstrucție urinară. Dacă bolnavii nu au funcția renală diminuată examenul radiologic poate ajuta diagnosticul.

Imaginile de ectazie se injectează de la primul film de urografie și rămîn mult timp opacifiate. Ele arată fie imagini chistice rotunjite sau triunghiulare, fie striuri opace paralele. Arborele pielo-caliceal este de obicei normal dar au fost descrise și malformații asociate. Radiografia simplă poate evidenția nefrocalcinoza (16).

O altă problemă de diagnostic diferențial este reprezentată de oligomeganefronie, dar examenul histologic este concludent (în oligomeganefronie se constată o diminuare a numărului de nefroni care sînt hipertrofici).

Tratament. Patogenia bolii nefiind cunoscută, nu există un tratament specific.

Suplimentarea cu clorură de sodiu ameliorează starea clinică a bolnavilor dar nu și progresia insuficienței renale. Uneori este necesară suplimentarea cu potasiu.

Bolnavii beneficiază de corecția tuturor dezechilibrelor create de insuficiența renală și în particular de tratamentul osteodistrofiei.

În fazele avansate ale insuficienței renale se impun hemodializa și transplantul renal. Nu este citată recidiva chisturilor cortico-medulare în rinichii transplantați.

Sfatul genetic trebuie să fie inclus în programul terapeutic al fiecărui bolnav, riscul de îmbolnăvire la urmași fiind de circa 50%, dar frecvent boala se manifestă după ce au apărut deja descendenți.

UNELE AFECȚIUNI EREDITARE COMPLEXE ÎN CARE SÎNT PREZENTE ȘI CHISTURI RENALE

Existența de chisturi renale a fost descrisă și în unele afecțiuni ereditare cu malformații și modificări morfologice multiple în diverse organe. Acestea sînt:

Scleroza tuberoasă (boală Bourneville). Este o afecțiune cu apariție sporadică sau eredo-familială, cu transmitere autosomal dominantă, caracterizată prin tumori congenitale și malformații ale creierului (proliferări gliale tuberoase), pielii (adenoame sebacee cu localizare predilectă la față) și a unor viscere, epilepsie și întîrziere mintală. Cînd coexistă și o afectare renală, apar modificări chistice ce pot altera funcția renală și uneori angio-mio-lipoame, leio-mioame sau fibroame.

Boala von Hippel-Lindau. Este o boală cu transmitere autosomal dominantă în care apar tumori angiomatoase ale cerebelului (boala Lindau) și ale retinei (boala von Hippel-Lindau), în asociație cu chisturi localizate în rinichi, ficat, pancreas. În rinichi, pe lîngă formațiuni chistice se pot dezvolta și angioame, adenoame sau carcinoame. Determinarea genetică a bolii poate fi uneori îngreunată datorită, uneori, unei penetranțe fenotipice incomplete.

Simptomatologia renală este de obicei ștearsă, diagnosticul fiind stabilit pe baza modificărilor retiniene și de trunchi cerebral apărute la un subiect cu un istoric familial de boală.

Sindromul cerebro-hepato-renal Zellinger. Acest sindrom cu transmitere autosomal recesivă este constituit din numeroase semne și simptome: hipotonie musculară extremă neonatală, facies caracteristic, hepatomegalie progresivă, absența dezvoltării motorii (datorită lipsei de mielinizare cerebrală). În rinichi se găsesc numeroase chisturi corticale, responsabile de proteinurie, dar care nu afectează funcţia renală; prezenţa lor este importantă pentru diagnostic.

Sindromul Meckel. Este un sindrom ereditar cu transmitere genetică probabil eterogenă, autosomal recesivă, constituit din: microcefalie, encefalocele posterioare, rinichi polichistic, polidactilie, defecte cardiace şi tulburări ale diferenţierii sexuale exterioare. Modificările renale constau în chisturi mari, dezvoltare cortico-medulară defectuoasă, număr redus de nefroni.

Distrofia toracică asfixiantă tip Jeune. Este o osteocondrodistrofie generalizată cu transmitere autosomal recesivă ce se manifestă de la naştere cu deformare toracică („torace în clopot") şi insuficienţă respiratorie severă. Anomalia renală este reprezentată morfologic de modificări chistice corticale, cu fibroză şi atrofie tubulară şi funcţional de afectarea precoce a capacităţii de concentrare, şi de afectarea reabsorbţiei proximale de bicarbonat, urat, fosfat, aminoacizi şi glucoză, care sugerează că leziunea iniţială este probabil localizată tubular. Supravieţuitorii fac frecvent insuficienţă renală.

ANOMALII DE FORMĂ ŞI POZIŢIE

Ectopiile renale pot fi unice sau bilaterale, iliace sau pelviene. Rinichii pot avea forme anormale şi pot fi rotaţi anterior. Ei trebuie diferenţiaţi de malpoziţiile dobîndite (ptoze), în care irigaţia se face normal. În rinichii ectopici irigaţia se face prin ramuri multiple din aorta abdominală sau din arterele iliace (3).

Aceşti rinichi au o susceptibilitate crescută la infecţie şi creează disconfort abdominal prin relaţia cu celelalte organe abdominale.

Malrotaţiile renale. În această malpoziţie una din ramurile arteriale încrucişează pelvisul renal la joncţiunea cu ureterul, generînd hidronefroză.

Ectopia încrucişată (3). În această situaţie rinichiul este de partea opusă orificiului ureteral încît ureterul încrucişează linia mediană. Există pericol de obstrucţie ureterală şi de infecţii, care pot genera colici. Rinichiul malpoziţionat jenează prin apariţia unor rapoarte anatomice anormale.

Ectopia fuzată constă în unirea celor doi rinichi printr-o bandă de ţesut renal sau fibros la polul lor inferior, realizînd rinichiul „în potcoavă" sau, mai rar, la ambii poli, realizînd „rinichiul inelar". Rinichii fuzaţi se pot palpa pe linia mediană ca o tumoare. Ei pot provoca dureri lombare, polachiurie, disurie, hematurie. Durerea ar putea fi generată de tracţiunea pediculului neuro-vascular al rinichiului.

Ocluzia joncţiunii uretero-pelviene este rară şi de cele mai multe ori unilaterală (mai frecventă în stînga). Ea generează o hidronefroză de grad uşor. Nu se însoţeşte de displazie renală sau de alte semne de tulburare de dezvoltare parenchimatoasă, probabil datorită faptului că obstrucţia uretero-pelviană apare tardiv, în comparaţie cu alte tipuri de obstrucţie, atunci cînd dezvoltarea parenchimatoasă este definitivă şi nu mai poate fi influenţată (3).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BARTÉLÊMY M., LE BRAS P. — Patologie rénale congénitale, *Gaz. Méd. Fr.*, 1979, 86, 40.
2. BATZENSCHLÄGER A., Mme WEILL-BOUSSON M., GUERBOUI M. — Hypoplasie segmentaire aglomerulaire du rein, *Sem. Hôp.*, 1974, 50, 9.
3. BERNSTEIN J., FLEISCHMANN L. E., RISDON A. R., CROCKER J. F. S., SCHIMKE R. N. — Structural malformations of kidney. In: Rubin M. I. and Barrat T. M. — Pediatric nephrology, Ed. Williams and Wilkins Comp., Baltimore, 1975.

3 a. BLYTH H., OCKENDEN B. G. — Policystic disease of kidneys and liver presenting in childhood, *J. med Genet.*, 1971, 8, 257—284.

4. BRUEZIERE J. — Affections kystiques du rein chez l'enfant, *J. Urol. Néphrol., Suppl.*, 1976, 2, 82.
5. Case Records of the Massachusetts General Hospital, Case-9-1975, *New Engl. J. Med.*, 1975, 292, 469.
6. DALGAARD O. Z. — Polycystic disease of the kidney. In: Strauss M. B., NELL L. G. — Diseases of the kidney, 2-nd edition, Ed. Little Brown, Boston, 1972.
7. GAMERMAN H., GAMERMAN J., VOILLEMIN J. F., JOSSELIN G., SALEM C., GOMÉO R., TAGUET A. M., RUAULT G., ROUX M. — Dysplasie rénale multikystique unilatérale, *J. Radiol. Electrol. Med. Nucléaire*, 1975, 56, 2.
8. GARDNER D., EVAN P. — La néphronophtisie ou maladie kystique de la médullaire rénale. Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J. P., Néphrologie, Ed. Flammarion, Paris, 1979.
9. DEL GUERCIO E., GRECO J., KIM K. E., CHINITZ J., SWARTZ C. — Esophageal varices in adult patients with policystic kidney and liver disease, *New Engl. J. Med.*, 1973, 289, 678.
10. EPSTEIN F. H. — Cystic disease of the kidney. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 8th edition, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1980.
11. FAIRLEY K. F., LEIGHTON P. W., KINEAD-SMITH P. — Familial, visual defects associated with polycystic kidney and medullary sponge kidney, *Brit. med. J.*, 1963, 1, 1 060.
12. FAY R., WINER R., COHEN A., BROSMAN S. A., BENNETT C. — Segmental hypoplastic kidney and HTA, *J. Urol.*, 1975, 113, 4.
13. KISSANE J. M. — La maladie polykystique de l'adult. Hamburger, J. Crosnier, J. Grünfeld J. P. — Néphrologie, Ed. Flammarion, Paris, 1979.
14. MAINZER F., SALDINO R. M., OZONOFF M. B., MINAGI H. — Familial nephropathy associated with retinitis pigmentosa, cerebellar ataxia and skeletal abnormalities, *Amer. J. Med.*, 1970, 49, 556.
15. MORRIS C. R. Jr., Mc INNES R. R., EPSTEIN C J., SEBASTIAN A., SCRIVER C. R. — Genetic and metabolic injury of the kidney. In: Brenner M. B. and Rector F. C. — The kidney, Ed. W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1976.

15 a. PASSARGE E. — Genetisch bedingte Krankheiten, *Ther, Woche.*, 1978, 28, 3 476—3 480.

16. ROYER P. — Les malformations du rein, Royer P., Habib R., Mathieu H., Broyer M. — Néphrologie pédiatrique, Ed. Flammarion, Paris, 1975.
17. STOLL C., WILLARD D., BEAUVOIS P., KORN R., MESSER J., LAEDLEIN GRIELSAMMER D. — Maladie polykystique du nouveau-né dans deux fratries différentes, *J. Génét. hum.*, 1976, 24, 1.
18. STRAUSS M. B., SCULLY R. B. — Renal failure, metastatic calcification and ureteral reflux, *New Engl. J. Med.*, 1970, 282, 799.
19. STRAUSS M. B., SOMMERS S. C. — Medullary cystic disease and familial juvenile nephronophtysis, *New Engl. J. Med.*, 1967, 277, 863.
20. ZOSIN C. — Nefrologie clinică, Ed. Medicală, București, 1979.

25

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

Definiție. Istoric. Suspendarea bruscă a funcțiilor renale constituie o urgență medicală și se manifestă printr-un sindrom clinic umoral și urinar definit generic ca insuficiență renală acută (IRA) (67, 68).

Deși anuria, oliguria, azotemia etc., simptome ce caracterizează deteriorarea funcțiilor renale, au fost descrise cu mult timp înainte, IRA este acceptată ca entitate clinică de abia după 1941, cînd Bywaters și Beall descriu primele cazuri de „sindrom de strivire“ (*crush syndrome*), caracterizat prin suprimarea acută a funcțiilor renale, azotemie progresivă și moarte în peste 90% din cazuri (60).

În anii următori au fost descrise mai multe cazuri asemănătoare după diverse politraumatisme prin răni de război însoțite de stare de șoc (17).

În perioada postbelică se extind cercetările clinice și experimentale, fiind precizat aspectul histologic al leziunilor renale, minime în comparație cu amploarea și gravitatea sindromului clinic. Se evidențiază două categorii de cauze, ischemice și nefrotoxice, capabile să producă leziunile renale, ușor reproductibile la animalul de experiență. Se constată potențialul de reversibilitate spontană a acestor leziuni, cu recuperare funcțională completă, ceea ce stimulează apariția mijloacelor de epurare extrarenală, în 1944 Kolff utilizînd în clinică primul aparat de „rinichi artificial“, capabil să corecteze dezechilibrele induse de absența temporară a funcțiilor renale.

Descrierea șocului endotoxic hiper- și hipodinamic și elucidarea mecanismelor șocului cardiogen, legate de apariția tehnicilor de circulație și oxigenare extracorporeală și de perfecționarea mijloacelor de investigație hemodinamică, au lărgit cadrul cunoașterii fenomenelor fiziologice de la nivelul macro- și microcirculației în șoc, contribuind la înțelegerea mecanismelor ce determină apariția leziunilor renale.

În acest fel, s-a conturat treptat cadrul nosologic larg al sindromului denumit diferit în decursul timpului: „nefroza nefronului distal“ (Lucke), „rinichi de șoc“ (Van Slyke), „necroză tubulară acută“ (Bull), „nefrită acută tubulo-interstițială“ (Brun), „insuficiență renală acută“ (Smith); „nefropatie vasomotrice“ (Oken) etc.

Termenul de IRA a fost acceptat de majoritatea autorilor pentru a descrie procesul patologic în timpul căruia există o diminuare sau pierdere bruscă a funcției renale, fiind considerat mai adecvat decît ceilalți termeni, cu atribute histopatologice sau fiziopatologice, datorită faptului că este mai cuprinzător şi mai accesibil înţelegerii clinicianului (68).

Caracterul general şi imprecis al denumirii de IRA este acceptat deliberat pentru a obliga clinicianul la precizarea cauzei producătoare.

Etiologie. IRA este produsă de cauze multiple (tabelul 25.1). Clasificarea lui Merill (58), pe baza sediului anatomic al leziunii renale iniţiale, în cauze postrenale, cauze prerenale şi cauze renale intrinseci, se menţine utilă din punct de vedere practic, depăşind obiecţiile, deoarece este strîns corelată cu atitudinea terapeutică, deosebită pentru fiecare grupă de cauze în parte.

Tabelul 25.1

Cauze de insuficienţă renală acută

A. Cauze postrenale (insuficienţă postrenală acută)
   1. Obstrucţie
   2. Extravazare

B. Cauze prerenale (insuficienţă prerenală acută)
   1. Hipovolemie
   2. Insuficienţă cardiacă

C. Cauze renale intrinseci (insuficienţă renală acută intrinsecă)
   1. Cauze specifice:
      — glomerulonefrite
      — pielonefrită acută
      — nefrită interstiţială acută (alergică)
      — necroză papilară (diabet, nefroscleroză, drepanocitoză)
      — necroză corticală
      — ocluzia venelor sau arterelor renale
      — leziuni arteriolare (hipertensiune malignă, poliarterită, angeite prin hipersensibilizare)
   2. Cauze nespecifice (IRAIR):
      — ischemice (cauzele prerenale)
      — toxice (antibiotice, citostatice, substanţe de contrast iodate, metoxifluran, tetraclorură de carbon, sulfat de cupru, săruri de Hg etc.)
      — mixte:
         — pigmenţi cu hem (hemoliză intravasculară, rabdomioliză, mioglobinurie)
         — şoc septic
         — şoc traumatic
         — postoperator
         — puerperale.

Cauzele postrenale sînt reprezentate de obstrucţia căilor urinare (uretere, vezică, uretră) sau de extravazarea urinii prin ruptură de vezică; ele determină apariţia „insuficienţei postrenale acute", cunoscută şi sub denumirea de „Uropatie obstructivă", datorită preponderenţei cauzelor obstructive.

Obstrucţia poate fi extrinsecă sau intrinsecă şi, pentru a produce IRA, trebuie să intereseze uretra sau ambele uretere, ori căile de drenaj ale unui rinichi unic chirurgical sau funcţional.

Obstrucţia extrinsecă este produsă prin compresiunea ureterelor de către tumori pelviene, fibroză retroperitoneală sau, iatrogen, prin ligatură accidentală (incidenţă de 0,1—0,25% în intervenţiile ginecologice) (56).

Obstrucţia intrinsecă este produsă de calculi, cheaguri de sînge, mult mai rar de tumori ureterale sau frecvent prin hipertrofie de prostată.

Cateterismul ureteral poate produce obstrucţia orificiilor ureterale prin edem.

Extravazarea urinii apare în condiţii posttraumatice, după traumatisme pelvine cu ruptură de vezică (incidenţă de 9—15% în fracturile pelvine).

Cauzele prerenale sînt reprezentate de scăderea volumului sanguin circulant efectiv, hipotensiune şi scăderea debitului cardiac. Toate acestea produc „insuficienţa prerenală acută", denumită şi „insuficienţă renală acută funcţională", pentru a sublinia caracterul fiziologic al răspunsului renal în aceste circumstanţe hemodinamice patologice.

Corectarea în timp util a cauzelor postrenale şi prerenale prin măsuri terapeutice specifice permite restabilirea imediată a funcţiilor renale, împiedicînd apariţia leziunilor renale.

Cauzele intrinseci sînt cauze specifice şi cauze nespecifice, fiind capabile să producă leziuni renale şi „insuficienţă renală acută intrinsecă" (IRAI).

Cauzele specifice sînt reprezentate de diverse leziuni parenchimatoase sau vasculare renale: glomerulonefrita acută (poststreptococică, lupus eritematos), pielonefrita acută difuză, necroza papilară, nefrita interstiţială acută (alergică), nefroscleroza malignă, obstrucţia arterelor renale prin tromboembolie, obstrucţia venelor renale prin tromboză de venă cavă sau tromboză difuză a venelor mici în cadrul amiloidozei. Toate aceste afecţiuni evoluează cu leziuni renale bine definite, ce pot provoca suprimarea funcţiilor renale şi au un potenţial de reversibilitate anatomică şi funcţională variabil.

Cauzele nespecifice cuprind factorii ischemici şi toxici capabili să producă insuficienţă renală acută intrinsecă reversibilă (IRAIR), caracterizată prin leziuni renale minime, ce nu pot justifica anatomic depresiunea funcţională renală severă.

Cauzele ischemice sînt, de fapt, cauzele prerenale, care, în timp, sînt capabile să producă leziuni şi IRAIR. În condiţii clinice, cauzele ischemice acţionează singure în şocul hipovolemic pur (hemoragic, pierderi de apă şi electroliţi) şi în şocul cardiogen. Incidenţa IRAI prin cauze exclusiv ischemice este în continuă scădere, datorită eficienţei măsurilor de profilaxie (restabilirea volumului sanguin circulant efectiv şi a debitului cardiac).

Cauzele toxice sînt reprezentate de diverse droguri sau substanţe cu potenţial nefrotoxic. Dintre acestea sînt implicate mai frecvent în producerea IRAIR antibioticele aminoglicozide (în special gentamicina), unele imunosupresoare (Ciclosporina A), antiinflamatoarele non-steroidene, substanţele de contrast iodate, unele anestezice (Pentran), tetraclorura de carbon, sulfatul de cupru, sărurile de mercur.

Factorii ischemici şi toxici acţionează adesea împreună în producerea IRAIR. În şocul traumatic, pe lîngă hipovolemie există şi distrugeri tisulare extinse cu eliberare de mioglobină, hemoglobină şi diverse elemente enzimatice cu potenţial toxic celular. Şocul septic, caracterizat prin leziuni primare celulare generalizate, este complicat frecvent cu IRAI, în geneza căruia intervin atît factori ischemici, cît şi factori toxici. Insuficienţa renală acută „postoperatorie", insuficienţa renală acută din cadrul sindromului de insuficienţă organică ischemică multiplă (8, 20) şi insuficienţa renală acută posttransfuzională apar, de asemenea, prin acţiunea sumată a celor doi factori.

IRAI odată declanşată are o evoluţie proprie, chiar şi după îndepărtarea factorului cauzal, fiind potenţial reversibilă doar în timp.

Patogenie. Morfopatologie. Fiziopatologie. Mecanismele de producere a IRA sînt diverse pentru fiecare din categoriile de cauze producătoare.

Insuficiența postrenală acută. Obstrucția căilor de eliminare a urinii produce creșterea presiunii hidrostatice în tractul urinar, proximal de blocaj, determinînd scăderea gradientului de presiune transcapilară glomerulară și, concomitent, scăderea ratei filtrării glomerulare.

În consecință, apare oligo-anuria, retenția hidrică, electrolitică, acidoza și azotemia. Catabolismul azotat este, în general, moderat în aceste situații, așa încît creșterea ureei sanguine este lentă. Acumularea produșilor de catabolism proteic (uree, creatinină, acid uric, fosfați) constituie totuși o încărcătură osmotică cu rol determinant în producerea poliuriei după ridicarea obstacolului.

Retenția hidrică și electrolitică este variabilă, fiind condiționată de nivelul aportului respectiv. Încărcarea hidrică predomină în majoritatea cazurilor, fapt demonstrat de frecvența hiponatriemiei (de diluție). Excesul hidro-electrolitic este evidențiat de creșterea greutății și de edeme. Hipertensiunea arterială poate fi prezentă, fiind condiționată de retenția hidro-salină, dar și de acțiunea sistemului renină-angiotensină. Hiperpotasemia constituie un factor de risc important, mai ales în condițiile existenței frecvente a acidozei metabolice.

Prezența obstacolului urinar determină apariția unor modificări morfologice și funcționale renale, fapt atestat de numeroase studii experimentale. Obstacolul acut, de 48 de ore, produce o dilatație a bazinetului și a canalelor colectoare, cu excepția zonelor periferice ale papilei, unde acestea sînt îngustate. Canalele colectoare și ansele Henle din zona peripapilară sînt primele lezate. Leziunile sînt complet reversibile. Persistența obstacolului determină creșterea de volum a rinichiului, aplatizarea calicelor, atrofia papilelor și tubilor și scleroza interstițială. Glomerulii sînt, în general, indemni.

Leziunile predomină în zona peripapilară. Nefronii cel mai mult timp respectați sînt cei din zona centrală externă a rinichiului. După îndepărtarea obstacolului se remarcă regenerarea parenchimului renal, de amploare invers proporțională cu durata prezenței obstacolului (56).

Din punct de vedere funcțional, se remarcă o creștere a presiunii intrapielice și intratubulare. Fluxul sanguin crește tranzitoriu, iar filtrarea glomerulară și fracțiunea filtrată scad. Totuși, persistă un grad de filtrare glomerulară, fapt demonstrat de creșterea presiunii intrarenale după perfuzia de soluții saline. S-au propus mai multe căi de reabsorbție a urinii din bazinet: venoasă, limfatică, tubulară, sinusoidală și interstițială (21).

Compoziția urinii, studiată experimental de Suki (citat de 21) prin intermediul unui cateter ureteral introdus în bazinet și ligatură ureterală pe cateter, atestă o creștere a reabsorbției de sodiu și a osmolalității urinare.

Modificările funcționale se remit după îndepărtarea obstacolului. Prezența acestuia mai mult de 7 zile determină, totuși, o recuperare funcțională incompletă.

Factorii care decid amploarea modificărilor morfologice și funcționale renale sînt durata prezenței obstacolului și virulența pielonefritei, frecvent asociate (23).

Îndepărtarea obstacolului este urmată de poliurie, determinată, în primul rînd, de încărcătura osmotică hidrică și electrolitică (21).

Insuficiența prerenală acută. Rinichiul este un organ extrem de bine perfuzat, 300 g de țesut primind 20% din debitul cardiac, un flux de circa 4 ml/min/g țesut, de 4 ori mai mare decît în organele metabolic active ca: inima, creierul, ficatul și mușchiul scheletic în activitate.

Repartiția intrarenală a acestui flux sanguin excesiv este neomogenă, fapt semnalat încă din 1947 de Trueta și confirmat ulterior prin utilizarea unor tehnici moderne de evaluare (5, 32, 72). Astfel, 93% din fluxul sanguin renal total perfuzează cortexul renal, 6% perfuzează zona medulară externă și 1% medulara internă. Nivelul neobișnuit de crescut al perfuziei renale este asociat deci cu perfuzia intensă a zonei corticale, fiind justificat de necesitatea furnizării unor volume mari de plasmă pentru filtrarea glomerulară și forța necesară filtrării (presiunea capilară glomerulară de aproximativ 45 mmHg fiind cea mai crescută presiune capilară din organism). Hipoperfuzia relativă, fiziologică, a zonei medulare este justificată probabil de sistemul de multiplicare și schimb în contracurent și de prezența, la acest nivel, a elementelor tisulare ce depind în mare măsură de glicoliza anaerobă (în contrast cu cortexul renal unde metabolismul oxidativ este dominant și dependent de nivelul aprovizionării cu oxigen).

Microcirculația renală este supusă unor influențe multiple, mecanismele participante la reglarea sa fiind complexe și încă incomplet elucidate (tabelul 25.2). Prin intermediul acestor sisteme de reglare rinichiul își îndeplinește rolul său fiziologic în menținerea homeostaziei „mediului intern".

Reglarea extrinsecă a hemodinamicii intrarenale cuprinde o serie de mecanisme nervoase și umorale.

Inervația simpatică este importantă la nivelul arterelor interlobare, arcuate, interlobulare, arteriolelor aferente și *vasa recta,* fapt demonstrat histologic și fiziologic (57).

Catecolaminele circulante (adrenalina și noradrenalina), eliberate de la nivelul medulosuprarenalei, amplifică acțiunea nervoasă simpatică intrarenală, realizînd o redistribuție intrarenală a fluxului sanguin, caracterizată prin scăderea fluxului în zona corticală externă și creșterea fluxului în zona medulară externă (65).

Vasoconstricția corticală determină o scădere proporțională a ratei filtrării glomerulare. Efectul noradrenalinei pare a fi mai intens decît al adrenalinei, datorită acțiunii sale intense și exclusive asupra alfa-receptorilor vasculari, prin intermediul cărora exercită un control dominant al microcirculației corticale, cu efect redus asupra circulației medulare. Existența, deși redusă, a beta-receptorilor în circulația renală justifică acțiunea mai puțin intensă a adrenalinei.

Dopamina este prezentă în concentrații crescute la nivelul cortexului renal, unde există și receptori specifici dopaminergici. Rolul său fiziologic este incert, dar, farmacologic, doze mici de dopamină produc vasodilatație mediată de excitarea receptorilor specifici, pe cînd dozele mari de dopamină produc vasoconstricție mediată de excitarea receptorilor alfa-adrenergici.

Tabelul 25.2

Reglarea microcirculației renale

Sistem extrinsec:

Substanța:	Cale:		Efect:
Catecolamine:	— Sistem nervos simpatic;	alfa și beta receptori	— Vasoconstricție (alfa)
— Adrenalina	— umorală sistemică		— Vasoconstricție (beta) prin eliberare de renină
— Noradrenalina			— Vasodilatație (beta)
Dopamina	— Umorală sistemică	receptori dopaminergici	— Vasodilatație
Angiotensina II			— Vasoconstricție
Acetilcolina	— Umorală sistemică		— Vasodilatație
Alte:	— Sistem nervos simpatic		— Vasodilatație
— histamina	— Colinergic		— Vasodilatație
— serotonina	— trombocite		— Vasodilatație
— vasopresina	— umorală		— Vasodilatație.

Sistem intrinsec:

Mecanism:	Cale:	Efect:
Miogenic	— arteriola aferentă — arteriola eferentă (?)	— Presiune — vasoconstr. — Presiune — vasodilat.
Angiotensina II	— aparat juxtaglomerular și formare intrarenală	— Vasoconstricție
Prostaglandine (tip E)	— sintetizate în medulară: • directă • indirectă, scăderea producției de Angiotensină	— Vasodilatație. — Vasodilatație.
Bradikinina		— Vasodilatație.

Inervația colinergică este slab reprezentată, fiind formată din fibre dispuse în lungul patului microvascular, abundent inervat adrenergic (89). Deși, experimental, acetilcolina determină vasodilatație, mecanismul nu pare a avea un rol fiziologic semnificativ în reglarea fluxului sanguin intrarenal.

Aparatul juxtaglomerular reprezintă un mecanism intermediar între reglarea nervoasă și umorală, funcționînd ca un sistem de urmărire cu reglare inversă, prin formarea locală de angiotensină. Angiotensina II produce vasoconstricție, predominant în zona corticală superficială. Ea are o acțiune directă pe arteriolele renale, care poate fi potențată de activitatea simpatică și hormonii suprarenali și, posibil, atenuată de acțiunea locală puternic vasodilatatoare a prostaglandinelor. Prin intermediul angiotensinei II sînt influențate fluxul sanguin, filtrarea glomerulară și funcțiile tubulare.

Pe lîngă catecolamine și alte substanțe umorale (vasopresina, aldosteronul, glucagonul, tiroxina, histamina, bradikinina) pot afecta microcirculația intrarenală, răspunsul la acțiunea lor fiind însă mai greu de definit și integrat pe baza cunoștințelor actuale (15).

Reglarea intrinsecă cuprinde factorii locali de reglare ai microcirculației renale, grupați sub denumirea de „fenomen de autoreglare a fluxului sanguin". Deși semnalată în urmă cu cîteva decenii, menținerea constantă a fluxului sanguin intrarenal, în limite largi ale presiunii de perfuzie, nu beneficiază de o explicație unanim acceptată. În mod cert, acest fenomen este mediat de modificările tonusului arteriolar, dar mecanismul de realizare rămîne încă ipotetic.

Mulți autori consideră esențiale influențele locale miogenice, independente de acțiunea nervoasă sau umorală. Studii recente (6) implică totuși și factori extrarenali: acțiunea sistemului nervos, generarea locală de angiotensină (prin mecanismul tubulo-glomerular de reglare inversă), acțiunea prostaglandinelor și a bradikininei.

Scăderea volumului sanguin circulant efectiv (VSCE), modificarea osmolalității și scăderea primară a debitului cardiac (DC) sînt detectate de baroceptorii și osmoreceptorii ce declanșează reflexele neuroendocrine, care acționează în sensul compensator, prin modificarea funcției renale. Răspunsul renal normal fiziologic la aceste modificări trebuie deosebit de starea fiziopatologică a rinichiului lezat, pentru a putea adopta atitudinea terapeutică adecvată.

Scăderea presiunii arteriale (PA) stimulează baroceptorii de la nivelul sinusului carotidian și de la nivelul arcului aortic, modificînd funcția excretorie renală prin declanșarea reacției simpatoadrenergice, creșterea concentrației plasmatice de catecolamine, eliberarea de ADH, renină și aldosteron.

Pierderea a 10% din VSCE scade presiunea atrială doar cu 3 cmH$_2$O, dar reduce impulsurile vagale aferente detectate de receptorii subendocardici atriali și declanșează eliberarea de ADH, care acționează la nivel renal prin retenție de apă. Acest mecanism modifică funcția renală în scopul menținerii VSCE înaintea scăderii DC.

Pierderea de apă în exces față de sare (deshidratare) determină creșterea osmolalității plasmatice, care este sesizată de osmoreceptorii hipotalamici ce declanșează secreția de ADH, reducînd diureza apoasă. Scăderea osmolalității determină creșterea diurezei apoase.

Între reglarea osmolalității și a volumului sanguin există totuși competiție, tranșată în favoarea volumului, o scădere minimă (6%) a VSCE abolind diureza declanșată de scăderea osmolalității.

Comportamentul microcircuitului hemodinamic renal în cadrul acestor modificări prezintă mai multe particularități, ce justifică apariția fenomenelor de insuficiență renală:

— scăderea presiunii de perfuzie renală sub limitele autoreglării (aproximativ 50 mmHg) determină apariția unei vasoconstricții intense a arteriolelor aferente;

— fluxul sanguin renal prezintă o scădere progresivă, fără să manifeste tendința la platou a altor circuite hemodinamice;

— în condiții experimentale, vasoconstricția renală este persistentă dacă fluxul sanguin nu depășește 50% din valoarea normală;

— vasoconstricția renală nu este uniformă, intrarenal producîndu-se o maldistribuție a fluxului sanguin prin ischemia corticală preferențială;

— hipoperfuzia renală corticală reduce în mod proporțional rata filtrării glomerulare a nefronilor cu ansă scurtă, ce formează urina cu concentrații crescute de sodiu. Reducerea filtrării glomerulare nu este uniformă, un procent de nefroni încetînd să funcționeze, pe cînd alții continuă să activeze. Totuși, global, filtrarea glomerulară este redusă semnificativ, determinînd scăderea marcată a volumului lichidului tubular;

— compoziția filtratului glomerular este modificată prin rezorbția crescută de NaCl și apă sub acțiunea aldosteronului și ADH-ului, secretați ca răspuns la hipovolemie;

— scăderea vitezei fluxului lichidului tubular determină și reabsorbția unei cantități crescute de uree, scăzînd raportul uree urinară/uree sanguină de la 30/1 la 15—20/1 și determinînd creșterea concentrației ureei plasmatice.

Toate aceste modificări adaptative, ce au ca scop menținerea VSCE, determină formarea unei urini definitive cu volum scăzut (oligurie), cu densitate crescută și concentrație de sodiu scăzută, elemente ce definesc insuficiența renală acută funcțională și sînt imediat reversibile la corectarea în timp util a volumului sanguin și/sau a debitului cardiac.

Insuficiența renală acută intrinsecă. Modificările parenchimatoase sau vasculare induse de cauzele specifice (glomerulare, interstițiale, arteriolare etc.) determină depresiunea funcțională renală și consecințele acesteia, manifestate prin sindromul de insuficiență renală acută. Patogenia este diferită pentru fiecare din cauze, fiind abordată la capitolele bolilor respective.

Cauzele nespecifice (ischemice, toxice, mixte) produc insuficiența renală acută intrinsecă reversibilă (IRAIR) prin mecanisme încă incomplet elucidate.

Modificările renale din IRAIR clinică sînt practic imposibil de reprodus în cadrul unui singur model experimental. De aici, datele contradictorii ce sînt semnalate în condițiile experimentale care folosesc diverse modele ischemice sau toxice.

În prezent, se consideră că în geneza tulburărilor renale din IRAIR intervin factori multipli, ce realizează mecanisme de acțiune cu prioritate diferită în timp. O mare parte din acești factori au fost elucidați, acțiunea altora fiind încă incomplet definită.

Datorită acestor considerente, se individualizează o serie de stadii evolutive ale IRAIR, în fiecare intervenind mecanisme patogenice diferite, ce impun atitudini terapeutice adecvate.

Stadiul I cuprinde intervalul de timp dintre acțiunea agentului agresor renal (ischemic, toxic) și apariția primelor manifestări clinice de insuficiență renală; el este divizat în două etape:

a) *Stadiul I A* include modificările renale funcționale, rapid reversibile la terapia adecvată aplicată (stadiul de insuficiență renală funcțională). Aceste modificări sînt expresia leziunilor renale celulare în faza reversibilă, înaintea punctului de ireversibilitate (*point of no-return*) (83).

b) *Stadiul I B,* insuficiența renală incipientă, cuprinde modificările lezionale renale produse de factorii ce au acționat în stadiul anterior, încă dificil de diagnosticat din cauza absenței unei expresii clinice evidente. La nivel celular, leziunile depășesc faza de reversibilitate, evoluînd inerent spre distrugere (83).

Individualizarea acestor stadii este indispensabilă aplicării unor măsuri terapeutice specifice, care asigură profilaxia IRAIR (aplicate în stadiul I A) sau modifică evoluția IRAIR fără să poată împiedica apariția ei (aplicate în stadiul I B).

Stadiul II reprezintă perioada de stare a IRAIR, fiind delimitat în timp, de la apariția sindromului clinic uremic și a azotemiei pînă la apariția primelor semne de recuperare renală, cu o durată medie de 14—21 de zile, dar putînd atinge uneori și 6 săptămîni sau mai mult.

Stadiul III constituie perioada de recuperare, în care funcțiile renale se restabilesc treptat ajungînd la normal, cu o durată de săptămîni sau luni.

Studii recente (83) precizează existența a 7 stadii evolutive la nivel celular și subcelular după o agresiune celulară acută. Primele 4 stadii sînt caracterizate prin modificări reversibile, ce implică totuși grave alterări funcționale, manifestate prin scăderea producerii de energie, oprirea sintezelor proteice și alterarea funcțiilor membranelor celulare. Acest stadiu este cuprins în evoluția IRAIR pentru a sublinia potențialul crescut al modificărilor prerenale de a produce leziuni renale și pentru a sublinia rolul important al măsurilor profilactice aplicate în stadiul de reversibilitate a leziunilor celulare.

În *stadiul I B,* insuficiența renală incipientă, intervin mai mulți factori patogenici.

Persistența hipovolemiei și/sau a hipotensiunii arteriale scade fluxul sanguin renal în asemenea măsură încît aportul de oxigen și substrat pentru menținerea activității celulelor tubulare renale devine insuficient, determinînd apariția de leziuni ischemice și necroze celulare (stadiile V—VII).

Reducerea critică a fluxului sanguin se manifestă, în primul rînd, la nivelul zonei corticale externe, unde vasoconstricția arteriolară preglomerulară intensă determină scăderea fluxului sanguin capilar peritubular, ducînd la apariția de zone de necroză ischemică la nivelul epiteliului tubular. Marginea „în perie“ a epiteliului tubular renal proximal este deosebit de sensibilă la ischemie (45).

Mecanismul ischemic în producerea leziunilor renale este reproductibil în condiții experimentale.

Un element important ce diferențiază stadiul I B de stadiul anterior este *factorul timp.* Rinichiul fiind un organ cu timp de resuscitare mediu, menținerea unei hipoperfuzii renale critice timp de 2—3 ore duce la apariția leziunilor necrotice ischemice. Corectarea dezechilibrului hemodinamic în timp util asigură profilaxia eficientă a IRA, fapt atestat și de incidența scăzută a leziunilor renale în formele de șoc hemoragic, șoc prin pierderi de apă și electroliți și șoc cardiogen, în care factorul de agresiune renală este exclusiv ischemia.

Aceeași secvență de modificări, ce culminează cu distrugerea celulei, se realizează și prin acțiunea unui agent toxic, ce declanșează suita respectivă prin acțiune primară la nivelul membranei celulare.

Factorii ischemici și toxici acționează, așa după cum am văzut, concomitent în numeroase situații clinice, sporind riscul apariției insuficienței renale acute.

Un mecanism intermediar, ce participă la producerea leziunilor renale de cauză ischemică sau toxică, pare a fi coagularea intravasculară diseminată (48). Atît în șocul hipovolemic, cît și în șocul septic sînt întrunite condițiile apariției CID. În unele situații, acesta este un fenomen tranzitoriu și nu conduce la apariția de leziuni renale. În alte situații CID poate persista și după dispariția agresiunii inițiale, producînd leziuni renale, tardive, semnalate frecvent, în special, în șocul endotoxinic (87).

Diagnosticul nu este întotdeauna ușor de stabilit, deși date experimentale atestă prezența depozitelor de fibrină la nivelul capilarelor glomerulare, iar prezența CID este o realitate clinică incontestabilă în șocul septic, în șocul prin pancreatita acută sau șocul traumatic, forme frecvent complicate cu insuficiență renală acută.

Activitatea fibrinolitică proprie a rinichiului poate justifica absența microtrombilor ce au apărut inițial și au declanșat apariția leziunilor renale (48).

Chiar dacă microtrombii nu produc o obstrucție completă a microcirculației renale, se poate presupune că determină ischemie, ce duce la eliberarea unui factor vasoconstrictor care accentuează scăderea fluxului sanguin capilar.

Apariția leziunilor renale se manifestă inițial prin modificări ale funcțiilor tubulare renale, decelabile în urină: pierderea capacității de concentrare (osmolalitate apropiată de a plasmei), scăderea concentrației de uree urinară și creșterea concentrației de sodiu eliminat în urină.

Volumul urinar poate fi redus (oligurie) sau normal, definind formele de IRA oligurică sau cu diureză păstrată.

Stadiul II. Perioada de stare a IRAIR. O dată declanșată, IRAIR are o evoluție proprie, caracterizată prin depresiunea globală a funcțiilor renale, ce se menține și după eliminarea cauzei producătoare, fiind reversibilă în timp, o dată cu regenerarea leziunilor renale.

Între leziunile renale minime și depresiunea funcțională importantă există o totală discrepanță, remarcată încă din perioada de început a studiilor clinice și experimentale, dar încă incomplet elucidată.

Studiile experimentale clasice de microdisecție ale lui Oliver atestă prezența a 2 tipuri de leziuni tubulare distincte: ischemice și nefrotoxice, constituind punctul de plecare al ipotezelor ce încearcă să explice IRAIR pe baza necrozei tubulare.

Cercetări ulterioare au dovedit că „între leziunile ischemice și toxice nu trebuie trasă o barieră prea categorică, deoarece cele două tipuri de leziuni pot fi găsite pe același preparat, indiferent de etiologia toxică sau vasculară“ (68).

Glomerulii renali sînt, în cea mai mare parte, normali în studiile cu microscopie optică și electronică (43, 62). Unii autori remarcă totuși defecte în peretele capilar și depozite de fibrină (67), ambele fiind totuși izolate și apărînd inconstant pentru a avea o semnificație reală (6).

Tubii proximali prezintă modificări variate, destul de dificil de separat de artefacte. Un element comun pare a fi dilatarea acestora (14), atribuită defectului de reabsorbție a apei și sodiului și nu obstrucției. Sînt semnalate zone de necroză în *pars recta*, considerate tipice pentru leziunile toxice, dar absente în IRA de cauză ischemică.

Nefronul distal este, de asemenea, dilatat și prezintă focare izolate de necroză. Conglomerate pigmentare și hialine sînt prezente, mai frecvent în nefronul distal.

Anastomoze tubulo-venoase și *tubulorrhexis* sînt rar semnalate (6). Edemul interstițial poate fi semnificativ, dar este dependent de durata evoluției (6).

Toate aceste modificări histologice minime și inconstante nu pot explica satisfăcător menținerea deficitului funcțional renal. Există mai multe teorii ce încearcă să explice patogenia IRAIR.

1. *Teoriile tubulare* propun ca mecanism retrodifuziunea și obstrucția tubulară, ambele fiind secundare necrozei tubulare.

— *Teoria retrodifuziunii* presupune că filtrarea glomerulară se menține normală, dar lichidul filtrat difuzează în interstițiu și se reîntoarce în circulația sistemică prin epiteliul tubular lezat anatomic sau funcțional. În consecință, apar oliguria și azotemia.

În decursul timpului s-au acumulat numeroase argumente pentru și împotriva rolului major al acestui mecanism. Pentru acest mecanism pledează existența necrozei tubulare și difuziunea transtubulară a unor substanțe ce nu sînt reabsorbite în condiții normale: ferocianatul de sodiu, inulina radioactivă (86).

Există însă și numeroase argumente ce pledează împotriva rolului major al retrodifuziunii:

— necroza tubulară severă este rar întîlnită în IRA la om;

— în unele modele experimentale, *clearance*-ul inulinei scade înainte de apariția leziunilor tubulare;

— în condiții experimentale, necroza tubulară poate să apară fără insuficiență renală;

— rata filtrării glomerulare, evaluată la nivelul unui singur nefron, nu este mai scăzută cînd este măsurată distal decît atunci cînd este măsurată proximal.

În prezent, se consideră că retrodifuziunea poate avea un rol adițional în faza de stare a IRA, dar rolul său este minim în faza de debut (6).

— *Teoria obstrucției* consideră că filtrarea glomerulară este redusă prin creșterea presiunii hidrostatice intratubulare, determinată fie de acumularea de cristale și resturi celulare în lumenul tubular, fie de edemul interstițial. Deși reprezintă o realitate, în numeroase cazuri, obstrucția intratubulară sau prin compresiune externă nu pare a deține un rol major în IRAIR, rolul său fiind unanim minimalizat de cercetările recente (6, 49).

2. *Teoriile vasculare* încearcă să explice IRAIR prin diverse mecanisme hemodinamice:

a) *Modificarea permeabilității capilare glomerulare*. Deși unele studii experimentale (9, 21) demonstrează scăderea permeabilității glomerulare, studiile histologice din biopsii, efectuate la pacienți cu forme variate de

IRA, nu pot evidenţia modificări de structură sau ultrastructură la acest nivel (14, 62).

b) *Scăderea presiunii capilare hidrostatice glomerulare.* Numeroase studii au demonstrat că reducerea filtrării glomerulare este asociată cu scăderea fluxului sanguin renal atît în IRAIR clinică (39, 40, 69), cît şi în IRAIR experimentală de cauză ischemică (3) sau toxică (30, 31, 41).

Recunoaşterea priorităţii mecanismului hemodinamic în patogenia IRAIR de cauză ischemică sau toxică este un element de certitudine în prezent (7, 34, 49, 66).

Explicaţiile scăderii presiunii hidrostatice capilare glomerulare sînt însă incomplete, în acest sens existînd mai multe ipoteze.

— *Edemul celulelor endoteliale sau epiteliale, capilare, glomerulare.* Unele studii experimentale (33, 42) remarcă un edem celular glomerular după o ischemie renală totală cu durata de 15—60 de minute. Sechestrarea hematiilor în capilarele mult îngustate de edem şi CID ar putea completa obstrucţia, explicînd scăderea fluxului sanguin capilar şi a filtrării glomerulare.

Extrapolarea acestor rezultate la om trebuie făcută cu prudenţă, deoarece glomerulii apar normali în majoritatea studiilor histologice, bioptice sau necroptice.

— *Dilatarea arteriolei eferente.* Teoretic, vasodilataţia arteriolei aferente ar putea determina scăderea presiunii hidrostatice capilare şi a filtrării glomerulare. În aceste condiţii, fluxul sanguin cortical ar trebui să fie normal, fapt contestat de toate studiile efectuate în IRAIR experimentală sau la om, care demonstrează scăderea fluxului sanguin cortical (6).

c) *Vasoconstricţia arteriolei aferente.* Numeroase studii experimentale sau clinice (30, 39, 49) consideră că elementul patogenic esenţial în IRA de cauză ischemică sau toxică este vasoconstricţia arteriolei aferente ce determină scăderea presiunii de filtrare glomerulară şi diminuarea concomitentă a volumului filtratului glomerular. Scăderea preferenţială a fluxului sanguin cortical superficial se explică prin prezenţa majorităţii glomerulilor la acest nivel (85%).

Vasoconstricţia arteriolei aferente se produce şi se menţine prin acţiunea unor substanţe vasoconstrictoare, catecolaminele şi angiotensina fiind cel mai frecvent implicate. Absenţa unor prostaglandine, substanţe vasoactive modulatoare sintetizate în medulara renală, ar putea, de asemenea, produce vasoconstricţie prin modificarea echilibrului fiziologic vasoconstricţie-vasodilataţie (61).

d) *Sistemul renină-angiotensină* (RA) a fost implicat în producerea IRAIR încă din 1945 de către Goormaghtigh, care a emis ipoteza reglării inverse tubulo-glomerulare, mecanism bine documentat ulterior (81).

Rolul său în producerea vasoconstricţiei arteriolare, deşi cert, este încă incomplet elucidat.

Mason (55) consideră că există trei categorii de argumente ce pledează pentru implicarea mecanismului de reglare inversă tubulo-glomerulară în producerea IRA:

— *Defect de reabsorbţie la nivelul tubului proximal.* Afectarea funcţională precoce a tubului contort proximal este evidenţiată de numeroase studii experimentale pe modele toxice sau ischemice (6, 31). Modificarea funcţiilor tubulare renale este prezentă înaintea apariţiei leziunilor celulare ireversibile, explicînd sărăcia modificărilor histologice, decelabile cu mijloacele de evaluare clasice şi constituind un argument serios împotriva rolului major al necrozei tubulare (retrodifuziune, obstrucţie) în patogenia IRAIR.

— *Creşterea concentraţiei de ClNa la nivelul maculei densa* a fost documentată de studii experimentale pe IRAIR de cauză toxică sau ischemică (55). În plus, injectarea experimentală de soluţii ce conţin ClNa în tubul distal al unor nefroni normali este urmată de scăderea filtrării glomerulare (81).

— *Prezenţa unui aparat juxtaglomerular* funcţional este, de asemenea, documentată, existînd dovada experimentală a producerii de angiotensină I şi II de glomeruli izolaţi *in vitro*. Prezenţa intrarenală a substratului reninic şi a enzimei de conversiune a fost demonstrată (6); de asemenea, au fost demonstrate şi modificări ale celulelor juxtaglomerulare în IRAIR (creşterea granularităţii, hipertrofia aparatului Golgi şi dilatarea reticulului endoplasmatic).

Există, aşadar, numeroase argumente pentru a presupune că modificarea funcţiei tubului proximal prin ischemie sau de cauză toxică este evenimentul primar ce împiedică reabsorbţia de Na şi apă, conducînd la creşterea concentraţiei de Na la nivelul *macula densa* şi la acţionarea mecanismului de reglare inversă tubulo-glomerulară, care produce vasoconstricţia arteriolară şi scăderea filtrării glomerulare.

Cu toate acestea, blocarea sistemului renină-angiotensină (prin imunizare, antagonişti ai angiotensinei, inhibitori ai enzimei de conversiune) nu previne în toate stadiile experimentale instalarea IRAIR.

Flamenbaum (30) sugerează că mecanismul vasoactiv implicat în activitatea sistemului RA acţionează la nivel local intrarenal, intracelular, independent de nivelul reninei circulante şi protejat prin membrana celulară de inhibitori. Într-adevăr, studiile histologice ale joncţiunilor celulare endoteliale ale arteriolelor aferente demonstrează o structură neobişnuit de strînsă, indicînd prezenţa unei bariere sînge-ţesut foarte dense, spre deosebire de alte arteriole sistemice (6).

Acceptarea priorităţii mecanismului vasomotor nu exclude participarea obstrucţiei sau retrodifuziunii, cu pondere variabilă de la caz la caz, în patogenia IRAIR.

Stadiul III. Se caracterizează fiziopatologic prin ameliorarea progresivă a funcţiilor renale (apariţia diurezei şi restabilirea treptată a capacităţii de concentrare tubulară, dispariţia simptomatologiei uremice).

Pe plan histopatologic se desăvîrşeşte procesul de regenerare a celulelor tubulare distruse. Majoritatea autorilor sînt de acord în a admite că procesul de regenerare nu se poate produce organizat decît în nefronii la care membrana bazală a epiteliului tubular a rămas intactă. Nefronii în care există leziuni distructive ale membranei bazale nu pot regenera.

Este necesar ca studii viitoare să precizeze secvenţa exactă a modificărilor de la nivel subcelular, ce determină restabilirea anatomică şi funcţională completă.

Tablou clinic. Diagnostic. Insuficienţa renală acută se manifestă prin semne clinice, metabolice şi urinare, ce prezintă particularităţi pentru fiecare grupă de cauze.

Insuficiența postrenală acută (uropatia obstructivă). Cauzele postrenale sînt responsabile de apariția insuficienței renale acute la 5% din pacienții cu oligurie (Mazze). Simptomele specifice insuficienței postrenale acute sînt legate de cauzele producătoare. Obstrucția acută a căilor urinare se manifestă, în general, cu anurie (diureză sub 100 ml/24 de ore) sau chiar anurie francă (diureză 0). Prezența durerilor de tip colicativ, existența unor tumori pelvine sau efectuarea unor intervenții chirurgicale ginecologice în antecedentele imediate orientează asupra cauzei producătoare. Leziunile traumatice ale bazinului ridică suspiciunea extravazării urinii prin ruptură de vezică sau leziuni traumatice ale uretrei.

Azotemia este în general moderată, cu creșteri ale ureei sanguine de 20—30 mg%/zi.

Retenția hidro-salină este variabilă, fiind dependentă de durata prezenței obstacolului și de aport.

Foarte frecvent, obstrucția tractului urinar se complică cu infecție ascendentă, virulența pielonefritei condiționînd amploarea tulburărilor morfologice renale.

Insuficiența postrenală acută poate exista și fără semne specifice, tabloul clinic cuprinzînd doar semnele generale ale unui sindrom uremic de gravitate medie. Această eventualitate obligă la efectuarea de rutină, la orice bolnav diagnosticat, a unor investigații minime (sondaj vezical și radiografie renală pe gol), în scopul eliminării factorilor postrenali. Dacă tabloul clinic sugerează posibilitatea existenței unei cauze obstructive, se va apela la investigații de specialitate (cateterism uretral, pielografie ascendentă, renografie etc.).

Insuficiența prerenală acută (funcțională). Reprezintă cea mai frecventă cauză de insuficiență renală în mediul chirurgical. Hipoperfuzia renală este, în primul rînd, consecința scăderii VSCE prin pierderi de sînge, plasmă, apă și electroliți. Pierderile pot fi exteriorizate, facilitînd diagnosticul (hemoragie, arsuri, vărsături, diaree), sau pot fi sechestrate în spații nefuncționale (peritonită, ocluzie, fracturi etc.). Reducerea semnificativă a VSCE se manifestă prin semnele clasice de hipovolemie: scăderea presiunii arteriale și venoase centrale, tahicardie, transpirații, paloare, scăderea temperaturii cutanate periferice, oligurie. | pre.

În reducerile minime ale VSCE nu apar toate aceste semne, dar hipoperfuzia renală poate fi prezentă, circuitul hemodinamic renal fiind frecvent scurtcircuitat pentru a se putea asigura perfuzia organelor vitale.

Stările cu debit cardiac scăzut pot evolua cu toate simptomele de insuficiență cardiacă congestivă acută, sau cu semne clinice minime. În ambele situații, fluxul sanguin renal este compromis, instalîndu-se insuficiența renală acută funcțională.

Atît scăderea VSCE, cît și stările cu debit cardiac scăzut pot duce, în timp, la apariția de leziuni renale.

Insuficiența renală acută intrinsecă reversibilă. Cercetînd cauzele de IRAIR pe 2 400 de cazuri din opt centre medicale diferite, Mazze (56) constată: 43% cauze chirurgicale, 9% cauze posttraumatice, 14% cauze puerperale, 26% cauze medicale și 8% cauze nefrotoxice; 74% din cazurile de IRAIR apar în contextul unei stări de șoc.

Tabloul clinic al IRAIR este diferit, corespunzător fiecărui stadiu evolutiv.

a) *Stadiul I.* În acest stadiu, tabloul clinic este dominat de simptomatologia produsă de leziunea primară și tulburările hemodinamice și metabolice, caracteristice stării de șoc, modificările renale fiind minime și depășite de gravitatea simptomelor legate de șoc.

În general, șocul hipovolemic pur (hemoragic sau prin pierdere de apă și electroliți) se complică mai rar cu IRA, efectuarea hemostazei și reechilibrarea volemică și hidro-electrolitică fiind urmate de restabilirea rapidă a funcției renale. Stările cu debit cardiac scăzut (șoc cardiogen) sînt, de asemenea, mai puțin frecvent complicate cu IRAIR. Aceasta se explică prin faptul că, în ambele situații, factorul de agresiune renală este exclusiv ischemia, care este sau deosebit de gravă și afectează organele citate, cu timp de resuscitare scurt, determinînd moartea înaintea apariției leziunilor renale, sau este de mai mică amploare, asigurînd limita de timp necesară unei intervenții terapeutice eficiente.

Șocul traumatic, ce se caracterizează prin hipovolemie asociată cu distrugeri tisulare extinse, cu eliberare de mioglobină și hemoglobină, determină destul de frecvent apariția leziunilor renale prin sumarea acțiunii factorilor ischemic, toxic și mecanic (obstrucție tubulară).

Șocul septic se caracterizează prin apariția precoce a unor leziuni organice multiple, printre care foarte frecvent IRA. Stabilirea diagnosticului este destul de dificilă, identificarea sursei septice fiind greu de efectuat atunci cînd infecția complică un politraumatism sau apare postoperator și evoluează cu o schemă hemodinamică hiperdinamică. IRAIR apare tardiv, la zile sau săptămîni de la traumatism, este imprevizibilă, măsurile de profilaxie ale infecției avînd o eficiență destul de limitată, iar tratamentul șocului septic declanșat fiind mult mai puțin codificat decît al altor forme de șoc. Aceste elemente justifică mortalitatea mult crescută a acestor forme de IRAIR, în ciuda progreselor incontestabile înregistrate în tehnicile de terapie intensivă.

IRAIR apare frecvent și în sindromul de „insuficiență organică multiplă“, identificat mai recent ca entitate clinică (8, 20) datorită progreselor în tehnicile de terapie intensivă, care au permis supraviețuirea de zile sau săptămîni a unor pacienți cu traumatisme severe (politraumatisme sau șoc septic). Acești pacienți resuscitați inițial destul de ușor, dezvoltă, după un interval liber cu stare generală relativ bună, o secvență cumulativă de insuficiențe organice (insuficiență cardiacă, insuficiență hepatică, insuficiență renală, hemoragie digestivă, comă), febră și bacteriemie. Cu toate eforturile terapeutice, evoluția se agravează progresiv și ireversibil.

Utilizarea unor substanțe cu potențial nefrotoxic (antibiotice, aminoglicozide, substanțe de contrast iodate) și terenul pacientului (tare cardiace, hepatice, diabet, neoplazie) constituie factori de risc suplimentari. Modificări hemodinamice aparent minore în aceste situații pot fi urmate de apariția de leziuni renale.

Chirurgia pe cord deschis, chirurgia aortei, chirurgia hepato-biliară sumează o serie de factori de agresiune renală, sporind riscul apariției IRAIR.

Pacientul în stare de șoc trebuie abordat sistematic, stabilirea bilanțului lezional și a diagnosticului funcțional efectuîndu-se paralel cu aplicarea măsurilor terapeutice, pe baza unei urmăriri clinice și paraclinice cît mai complete:

— Examenul obiectiv indică prioritățile terapeutice, în funcție de riscul vital imediat: resuscitare cardio-respiratorie, hemostază provizorie, restabilirea VSCE etc.

— Instalarea unui cateter venos central și urmărirea PVC, alături de TA și puls, constituie elemente minime necesare evaluării hemodinamice.

— Recoltarea de probe de sînge pentru determinarea: grupului sanguin, Hb, Ht, leucocite, trombocite, electroliți, uree, creatinină este obligatorie.

— Instalarea unui cateter urinar și urmărirea debitului urinar pe minut este indispensabilă. Riscul legat de cateterismul vezical trebuie acceptat în aceste situații, fiind depășit de importanța informațiilor furnizate, fluxul urinar fiind bine corelat cu nivelul perfuziei tisulare în șoc.

Prezența oliguriei impune efectuarea rapidă a diagnosticului diferențial între cauzele postrenale (obstructive), prerenale (funcționale) și cele intrinseci (lezionale).

În primul rînd, trebuie eliminate cauzele postrenale. Examenul clinic și cateterismul vezical furnizează de cele mai multe ori informații rapide și suficiente cu privire la integritatea căilor de eliminare la un pacient în stare de șoc, orientînd investigațiile și măsurile terapeutice ulterioare.

Oliguria (debit urinar 25 ml/h) este foarte frecventă la pacientul în stare de șoc, impunînd precizarea rapidă a semnificației ei. Din prima urină colectată se efectuează sedimentul urinar și se determină osmolalitatea, concentrațiile de uree, creatinină și sodiu. Persistența oliguriei mai mult de 1—2 ore necesită măsuri terapeutice urgente, în scopul corectării parametrilor hemodinamici (hipotensiune, hipovolemie), reevaluarea pacientului și stabilirea diagnosticului diferențial între stadiul IA (insuficiență renală funcțională) și stadiul IB (insuficiență renală acută intrinsecă incipientă).

Prezența celulelor tubulare și a cristalelor celulare în sediment sugerează IRAIR.

Certitudinea diagnosticului este asigurată de utilizarea indicilor din tabelul 25.3.

Tabelul 25.3

Indici de diagnostic pentru IRA funcțională și IRAIR

	IRA funcțională	IRAIR
Osmolalitate urinară (Osm)	500 mOsm	350 mOsm
Raport osmolalitate urinară/osmolalitate plasmatică ($U:P_{Osm}$)	1,2	1,2
Raport uree urinară/uree plasmatică ($U:P_u$)	10	3
Raport creatinină urinară/creatinină plasmatică ($U:P_{CR}$)	40	20
Na urinar	20 mmol/l	40 mmol/l
Indicele de insuficiență renală (IIR)	1	1
Excreția fracționată de Na (EfNa)	<1	1—>1

Insuficiența renală funcțională este asociată cu: o osmolalitate (U_{osm}) mai mare de 500 mOsm/kg·H_2O; un raport osmolalitate urinară/osmolalitate plasmatică ($U : P_{osm}$) mai mare de 1,2; un raport creatinină urinară/plasmatică ($U : P_{CR}$) mai mare de 40; raportul uree urinară/uree sanguină ($U : P_u$) mai mare de 10; o concentrație a sodiului urinar (U_{Na}) mai mică de 20 mmol/l.

În insuficiența renală acută intrinsecă: U_{osm} este sub 350 mOsm/kg·H_2O; $U : P_{osm}$ mai mic de 1,2; $U : P_u$ mai mic de 3; $U : P_{CR}$ mai mic de 20; U_{Na} mai mare de 40 mmol/l.

Acești indici de diagnostic diferențiază în aproximativ 80% din cazuri stadiul IA de stadiul IB.

În situația obținerii unor valori intermediare, distincția se poate efectua prin utilizarea indicelui de insuficiență renală (IIR) ($U_{Na}/U : P_{CR}$) și a excreției fracționate de sodiu (EFNa) ($U : P_{Na}/U : P_{CR}$). Valori mai mici de 1 indică o insuficiență renală funcțională (St. I A) iar valori mai mari de 1 o insuficiență renală acută intrinsecă (St. I B).

Prezența diurezei nu exclude leziunea renală, 25—28% din cazurile de IRA evoluînd cu menținerea diurezei (37). De aceea, determinarea indicilor de diagnostic trebuie efectuată de rutină la orice pacient în stare de șoc.

Simptomatologia uremică este destul de redusă în această perioadă inițială.

Singurele probleme particulare sînt hiperpotasemia și acidoza metabolică, ce impun o serie de măsuri terapeutice urgente, pentru a preveni tulburările majore de ritm cardiac.

b) *Stadiul II.* Reprezentînd perioada de stare a IRAIR, acest stadiu se manifestă prin semnele clinice, biochimice și urinare caracteristice sindromului uremic, dar atenuate, de obicei, față de descrierile clasice, datorită extinderii utilizării tehnicilor de epurare extrarenală.

Azotemia progresivă, ce definește acest stadiu, permite diferențierea a două forme clinice (15, 48):

— IRAIR hipercatabolică, cu creșteri zilnice ale ureei sanguine de 60—100 mg/dl, întîlnită frecvent după traumatisme severe sau *sepsis* (insuficiența renală acută posttraumatică, postoperatorie, postabortum);

— IRAIR fără hipercatabolism, cu creșteri zilnice moderate ale ureei sanguine de 30—35 mg/dl, caracteristică, în general, cauzelor medicale.

Indiferent de nivelul catabolismului proteic, IRAIR poate evolua cu oligurie sau cu diureză păstrată.

Incidența formelor cu diureză păstrată este în creștere (37), fapt explicabil prin:

— evidențierea mai frecventă și mai precoce a IRAIR prin controlul sistematic al diurezei și al parametrilor biologici ai funcției renale;

— utilizarea răspîndită a antibioticelor nefrotoxice;

— utilizarea precoce a dozelor mari de furosemid.

Evoluția stadiului II este de 14—21 de zile, timp mediu necesar recuperării leziunilor renale. Tendința frecventă a acestui stadiu este evoluția spre stadiul III, dar există și situații în care leziunile renale sînt ireversibile.

c) *Stadiul III* reprezintă perioada de recuperare a funcţiilor renale, cu durată variabilă de săptămîni sau chiar luni pînă la *restitutio ad integrum.*

Simptomatologia uremică se ameliorează treptat. Destul de frecvent apare poliurie, expunînd la riscul unor dezechilibre hidro-electrolitice.

Imunocompetenţa este constant diminuată, fapt pentru care există o susceptibilitate crescută la infecţii grave, ce pot deveni fatale.

Tratament. *Tratamentul insuficienţei postrenale acute* constă în rezolvarea chirurgicală a obstacolului.

Înaintea ridicării obstacolului, terapia medicală indicată este variabilă, în funcţie de durata şi sediul acestuia.

În cazurile recente, cu retenţie hidro-salină şi azotemie moderată, terapia se limitează la restricţia hidrică şi electrolitică. Cazurile severe, cu retenţie hidro-salină mare, cu hipervolemie, hiperpotasemie şi acidoză metabolică, necesită o evaluare atentă şi efectuarea unei hemodialize înaintea intervenţiei chirurgicale, în scopul eliminării riscurilor vitale legate de aceste tulburări. Indicaţiile orientative sînt: uree sanguine 200 $mg^{0}/_{0}$, acidoză metabolică severă ($CO_3HNa < 15$ mEq), hiperpotasemie ($K^{+}_{Pl} > 5,5$ mEq), semne de hipervolemie cu risc de edem pulmonar acut.

După efectuarea intervenţiei chirurgicale, tratamentul medical va fi efectuat pe baza urmăririi diurezei, stării de hidratare şi a parametrilor hemodinamici.

Poliuria apare constant după ridicarea obstacolului, semnificînd eliminarea încărcăturii osmotice acumulată în timpul anuriei. Aportul hidric în primele 12—24 de ore va fi de circa 2 litri, cu 70 mmol Na şi eventual 20 mmol K (dacă nu există hiperpotasemie). Administrat în ritm constant, acest aport hidro-electrolitic nu amplifică poliuria şi conferă protecţie împotriva apariţiei deshidratării. Urmărirea clinică şi hemodinamică dictează suplimentarea sau reducerea acestui volum în funcţie de circumstanţele particulare ale fiecărui pacient.

Hiponatriemia, frecvent prezentă înaintea intervenţiei chirurgicale, se datoreşte diluţiei şi se corectează uşor prin restabilirea fluxului urinar, datorită faptului că rinichiul îşi păstrează capacitatea de diluţie. Apariţia hiponatriemiei după ridicarea obstacolului se produce prin aport exclusiv de apă.

Hiperpotasemia se corectează rapid odată cu restabilirea fluxului urinar. Riscul de hipopotasemie poate fi eliminat prin controlul strict al valorilor plasmatice şi urinare şi suplimentarea administrării.

Acidoza metabolică se corectează spontan după reluarea diurezei. Persistenţa ei după ridicarea obstacolului are semnificaţia unei alterări morfologice şi funcţionale renale grave.

Apariţia hipotensiunii este expresia unei hipovolemii acute şi va fi corectată prin aport de soluţii volumice şi electrolitice.

Tratamentul antibiotic este necesar în prezenţa infecţiei urinare.

Heparinoterapia profilactică, în doze „normocoagulante“ (200—500 u/kilocorp/24 de ore) este utilă în prevenirea accidentelor tromboembolice, frecvent semnalate după ridicarea obstacolelor la pacienţii vîrstnici.

Tratamentul insuficienţei prerenale acute. Constă în refacerea VSCE (sînge, soluţii volemice şi electrolitice), optimizarea DC (droguri inotrop pozitive) și controlul complicației vasculare (droguri vasoactive) (v. tratamentul hemodinamic al șocului).

Tratamentul IRAIR se face cu regim de terapie intensivă, supraviețuirea fiind asigurată numai în condițiile aplicării unor măsuri complexe de către o echipă avizată, într-o unitate specializată ce dispune de facilități în utilizarea diverselor suporturi organice temporare (respirație artificială, epurare extrarenală, alimentație parenterală).

Stadializarea evoluției sindromului permite selecția judicioasă a mijloacelor terapeutice.

A. *Stadiul I A.* Obiectivul terapeutic prioritar în această fază este tratamentul stării de șoc.

Terapia șocului cuprinde un complex de mijloace ce se adresează concomitent leziunii primare, dezechilibrelor de la nivelul celor trei etaje implicate în sindromul de reacție și leziunilor secundare (54).

Toate aceste măsuri terapeutice vizează în fond și îndepărtarea în timp util a acțiunii factorilor ischemici sau toxici, asigurînd, în acest sens, profilaxia instalării IRAIR (tabelul 25.4).

Tabelul 25.4

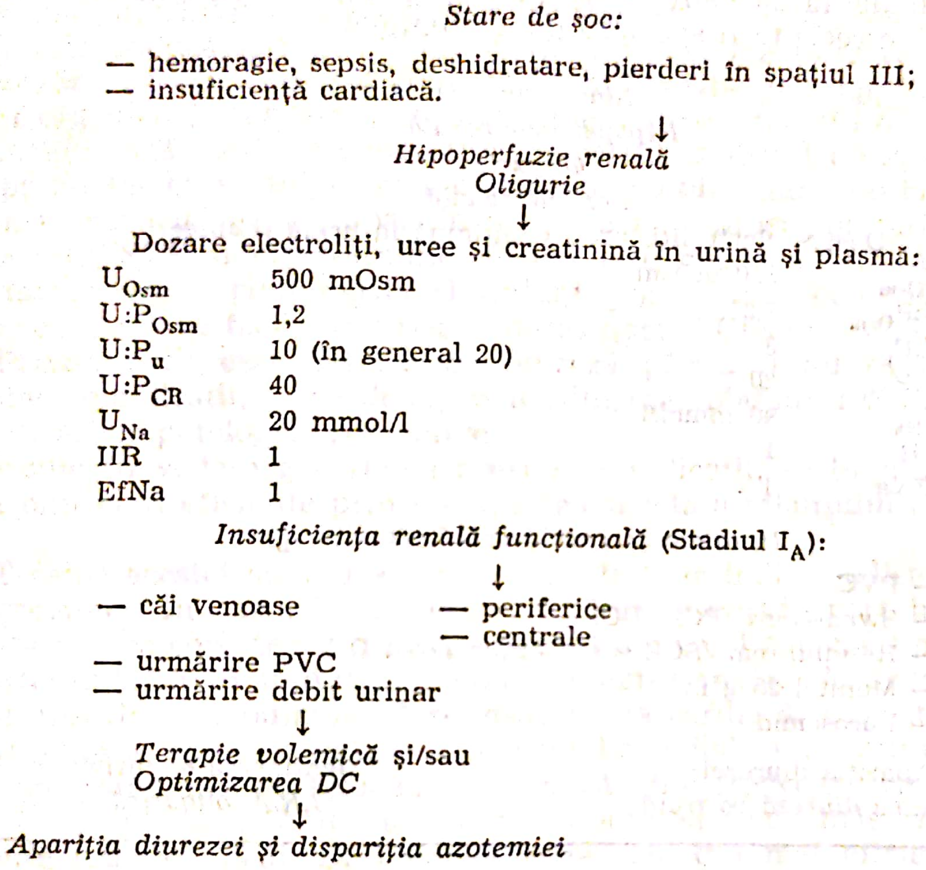
Profilaxia IRAIR

1. Corectarea leziunii primare (hemostază, rezolvarea focarelor septice etc.)
2. Stabilirea debitului cardiac optimal:
   - — restabilirea VSCE;
   - — maximalizarea contractilității miocardice (droguri inotrop pozitive beta$_1$-stimulante: Dopamină, Dobutamină, Izoproterenol);
   - — manipularea complianței vasculare (alfa-blocante, nitroprusiat, nitroglicerină).
3. Restabilirea volumului și osmolalității spațiului extracelular (soluții saline izotone: ClNa 9‰, Ringer etc.).
4. Corectarea tulburărilor de compoziție ionică și acido-bazică (hiper-hipopotasemia, acidoza metabolică, alcaloza metabolică).
5. Utilizarea de Manitol intraoperator în situațiile cu risc crescut (de exemplu, chirurgia aortei, chirurgia căilor biliare).
6. Limitarea utilizării drogurilor nefrotoxice.
7. Profilaxia și tratamentul coagulării intravasculare diseminate.
8. Profilaxia infecției.
9. Evitarea accidentelor posttransfuzionale.

Apariția oliguriei în această fază reprezintă, așa după cum am văzut, o reacție fiziologică adaptativă în efortul menținerii VSCE și este, în majoritatea cazurilor, rapid reversibilă, factorul timp fiind elementul crucial (fig. 25.1).

O mențiune specială merită utilizarea manitolului în scop profilactic în timpul intervențiilor chirurgicale sau situațiilor cu risc crescut în IRAIR. Manitolul este filtrat glomerular fără să fie reabsorbit sau secretat la nivel tubular și contribuie la diluția și îndepărtarea substanțelor toxice din circulația renală și din tubii renali. Distribuția sa exclusiv în spațiul extracelular determină creșterea osmolalității acestuia și reducerea edemului celular (33). Ambele elemente justifică utilizarea sa în scop profilactic. S-au recomandat mai multe modalități de administrare. O metodă utilă în acest scop constă în perfuzia unei soluții de manitol 20—25% într-un ritm care să asigure un flux cu manitol de 12,5% în 3—

5 minute, metodă recomandată în special la bolnavii oligurici. Creşterea debitului urinar peste 40 ml/oră constituie un prim test de insuficienţă renală funcţională şi permite administrarea constantă de manitol pentru menţinerea fluxului urinar între 50—100 ml/h. În nici un caz nu se va depăşi 100 g manitol în 24 de ore (34).


Stare de şoc:
— hemoragie, sepsis, deshidratare, pierderi în spaţiul III;
— insuficienţă cardiacă.
Hipoperfuzie renală
Oligurie
Dozare electroliţi, uree şi creatinină în urină şi plasmă:
Insuficienţa renală funcţională (Stadiul I_A):
— căi venoase
— periferice
— centrale
— urmărire PVC
— urmărire debit urinar
Terapie volemică şi/sau
Optimizarea DC
Apariţia diurezei şi dispariţia azotemiei

U_{Osm}	500 mOsm
$U{:}P_{Osm}$	1,2
$U{:}P_u$	10 (în general 20)
$U{:}P_{CR}$	40
U_{Na}	20 mmol/l
IIR	1
EfNa	1

Fig. 25.1.

Conducerea tratamentului se va efectua pe baza datelor de urmărire clinice şi paraclinice, eliminînd în acest fel erorile frecvent întîlnite: terapie insuficientă sau terapie excesivă.

B. *Stadiul I B* (fig. 25.2). Măsurile terapeutice sînt similare cu cele adoptate în stadiul anterior, existînd aceleaşi priorităţi ce se adresează dezechilibrelor realizate de starea de şoc. Cu toate acestea, conducerea tratamentului este mult mai dificilă în prezenţa unei leziuni renale, erorile terapeutice fiind mult mai frecvente, avînd în vedere şi faptul că pacientul este îngrijit frecvent în unităţi de TI nespecializate.

Prezenţa IRAIR nu exclude necesitatea absolută a corectării leziunii primare şi a dezechilibrelor induse de aceasta:

— efectuarea hemostazei chirurgicale, evacuarea unui focar septic etc. constituie priorităţi terapeutice şi în prezenţa IRAIR (60);

— terapia de expandare volemică şi/sau terapia adresată optimizării DC trebuie aplicată atunci cînd situaţia o impune, în scopul, lesne de înţeles, de a elimina factorii capabili să agraveze leziunile renale. În acest sens, nu există contraindicaţii în utilizarea de sînge, substituenţi de volum sau soluții electrolitice în scopul corectării deficitului de volum sanguin sau combaterii contracției spațiului extracelular. Utilizarea drogurilor inotrop pozitive și vasoactive este de asemenea utilă, fără să aibă contraindicații. Dintre drogurile inotrop pozitive sînt preferate, ca în toate situațiile acute, substanțele $beta_1$-stimulante, între care Dopamina se remarcă prin dubla sa calitate de inotrop pozitiv și vasodilatator renal, prin acțiune pe receptorii specifici dopaminergici.

Stare de șoc

Hipoperfuzie renală

Oligurie

Leziune renală

Dozare electroliți, uree, creatinină în urină și sînge:

U_{Osm}	350 mOsm
$U{:}P_{Osm}$	1,2
$U{:}P_u$	3
$U{:}P_{CR}$	20
U_{Na}	40 mmol/l
IIR	1
EfNa	1

Insuficiența renală acută (Stadiul I_B):

- — PVC
- — Swan-Ganz (PCP, DC)
- — Restabilirea VSCE și/sau optimizarea DC
- — Manitol 25 g i.v.
- — Furosemid

Apariția diurezei:
I.R.A. cu diureză păstrată

Menținerea oliguriei:
I.R.A. oligurică

Fig. 25.2.

Maximalizarea Q prin creșterea presarcinii (volum) și reducerea postsarcinii (nitroprusiat de Na) poate determina, în unele situații, menținerea diurezei și evoluția IRAIR ca formă non-oligurică (75).

Terapia hemodinamică trebuie efectuată sub controlul minim obligatoriu al PA, pulsului și PVC. Atunci cînd situația pacientului o impune, vor fi utilizate cateter arterial (PA sîngerîndă) și cateter Swan-Ganz pentru urmărirea presiunii capilare pulmonare și a Q, cunoscîndu-se discrepanța dintre PVC și PCP în cazurile limită, cu risc crescut de insuficiență ventriculară stîngă.

Absența unei funcții renale adecvate expune, pe de altă parte, la riscul unei terapii excesive, ce induce o patologie iatrogenă frecvent întîlnită.

Administrarea în exces a lichidelor volemice sau cristaloide, în intenția rău înțeleasă de a „forța" diureza, determină apariția a două complicații majore:

— administrarea excesivă de soluții macromoleculare și soluții saline izotone induce o stare de hipervolemie acută și insuficiență cardiacă congestivă cu edem pulmonar acut. Prevenirea acestui accident se face printr-o urmărire hemodinamică adecvată. Tratamentul acestei complicații este mult mai dificil, necesitînd manipularea complianței vasculare cu droguri vasoactive și hemodializă de urgență;

— administrarea excesivă de soluții hipotone (de exemplu, folosirea abuzivă a soluțiilor glucozate, ce prin metabolizarea glucozei devin hipotone) provoacă o scădere a osmolalității spațiului extracelular, cu expandarea secundară a spațiului intracelular. „Umflarea" celulelor este, în fapt, expresia suferinței celulare grave, reprezentînd același pericol și atunci cînd este indusă iatrogen. În această situație, leziunile renale se agravează, iar tabloul clinic se complică prin apariția sau agravarea altor leziuni organice (cerebrale — comă; pulmonare — plămîn de șoc; cardiace — insuficiență cardiacă congestivă). Aportul exagerat de apă se sumează cu producția crescută de apă endogenă, amplificînd diluția și determinînd, în cazurile grave, apariția unei stări de hiperhidratare globală, cu scăderea VSCE și hipotensiune. Riscul este mult crescut în cazul șocului toxico-septic, cînd există și leziuni generalizate la nivelul membranelor celulare, ce facilitează pătrunderea apei și ClNa în celulă.

Prezența diurezei (IRAIR cu diureză păstrată) nu exclude apariția acestor complicații, orice depășire a „diurezei plafon" antrenînd apariția modificărilor patologice respective.

Avînd în vedere gravitatea acestor complicații, se impune efectuarea unei profilaxii eficiente prin menținerea strictă a bilanțului hidro-electrolitic.

Terapia acestei complicații iatrogene trebuie individualizată în funcție de gravitate. În cazurile moderate, oprirea *oricărui* aport hidric pentru 12—24 de ore corectează parțial hiperhidratarea și asigură timpul necesar transferului într-o unitate de epurare extrarenală. Cazurile severe, cu comă, insuficiență pulmonară și insuficiență cardiacă, necesită efectuarea de urgență a epurării extrarenale prin hemodializă cu ultrafiltrare.

Hiperpotasemia și acidoza metabolică sînt frecvent semnalate și în faza incipientă a IRAIR, necesitînd adoptarea unor măsuri terapeutice urgente (tabelul 25.5). Deși hemodializa este cea mai eficientă, pînă la transferul bolnavului se vor adopta celelalte măsuri terapeutice, pentru eliminarea riscului imediat al tulburărilor majore de ritm cardiac. În mod practic, se începe cu administrarea de calciu gluconic, urmată de instalarea unei perfuzii cu glucoză, insulină și bicarbonat de Na, asigu-

Tabelul 25.5

Indicațiile hemodializei

1) *Clinice*		
	— Hiperhidratare	
	— Simptomatologie uremică (grețuri, vărsături etc.)	
2) *Biochimice*		
	— Uree plasmatică	200 mg/dl
	— K+ plasmatic	6,5 mmol/l
	— Bicarbonat plasmatic	12 mmol/l
3) *Speciale*		
	— Profilactic	
	— Înaintea intervențiilor chirurgicale	
	— Pentru facilitarea alimentației parenterale	

rîndu-se în acest fel un control eficient al hiperpotasemiei pentru 4—6 ore.

Leziunea renală, incipientă în acest stadiu, poate fi ameliorată prin utilizarea diureticelor (furosemid, manitol). Eficacitatea acestora în tratamentul IRA rămîne controversată (34, 37), motivaţia utilizării lor fiind în mare măsură empirică, în condiţiile în care patogenia IRAIR este încă incomplet elucidată.

După prima utilizare a furosemidului în doze mari în IRAIR de Cantarovich (18), terapia respectivă a fost încercată de numeroşi autori, cu rezultate variabile. În prezent se admite că administrarea de furosemid poate avea o acţiune favorabilă doar în această fază incipientă a IRAIR (7, 37). Administrarea de furosemid se efectuează numai *după* restabilirea VSCE. Menţinerea oliguriei, în aceste condiţii, impune administrarea iniţială a unei doze mici de furosemid, 0,1 mg/kilocorp, aceasta constituind şi un test suplimentar de diferenţiere a stadiului I_B de stadiul I_A. Dacă diureza creşte la 1—2 ml/min, există foarte probabil o cauză imediat reversibilă de oligurie, ce impune reevaluarea pacientului, descoperirea cauzei şi corectarea ei. La nevoie, această doză se poate repeta pentru menţinerea fluxului urinar.

Dacă nu apare răspunsul diuretic, se pot încerca dozele mari de furosemid: 160—250 mg la 3—4 ore, administrate în perfuzie, în timp de 20—30 min, pînă la maximum 1 000 mg/24 de ore (37) sau doză unică de 5—10 mg/kilocorp în perfuzie lentă (20—30 min) (7).

Absenţa răspunsului la aceste doze impune oprirea tratamentului respectiv, mărirea dozei fiind inutilă şi accentuînd riscurile secundare toxice (surditate şi nefropatie interstiţială de tip imunologic).

În eventualitatea apariţiei debitului urinar, se reuşeşte transformarea IRAIR oligurică în IRAIR cu diureză păstrată, dar nu se poate împiedica apariţia ei.

Anderson (2) susţine că 1/3 din cazurile de IRA oligurică pot fi astfel convertite în forma cu diureză păstrată. Grupul de pacienţi non-oligurici au o mortalitate mai scăzută, un timp de spitalizare mai scurt, un număr de dialize mai redus şi o perioadă de recuperare mai scurtă.

Manitolul poate fi, de asemenea, utilizat singur sau asociat cu furosemidul în faza incipientă a IRAI. Menţinerea oliguriei după corectarea dezechilibrului hemodinamic permite administrarea de 12,5—25 g Manitol (de preferat soluţie 20—25%), rapid în 3—5 minute. În absenţa unui răspuns diuretic, după 2—3 ore se poate repeta administrarea. Terapia cu manitol nu este lipsită de riscuri. Manitolul are un efect iniţial de expandare volemică, aşa că trebuie exclus la pacienţii cu risc de insuficienţă cardiacă congestivă. În absenţa răspunsului diuretic poate produce hiposodemie de diluţie. Dacă însă răspunsul este adecvat, el antrenează o pierdere mai mare de apă decît de sare riscînd să producă hipersodemie şi hiperpotasemie, în lipsa unei terapii de înlocuire adaptate corespunzător.

C. *Stadiul II.* În acest stadiu, terapia se adresează, în primul rînd, insuficienţei renale, care de cele mai multe ori domină tabloul clinic prin dezechilibrele antrenate de absenţa funcţiilor renale. Pe lîngă acest „tratament specific" se va continua terapia începută în stadiul anterior, adresată leziunii primare și celorlalte leziuni secundare, aplicată în condițiile deosebite ale absenței funcției renale.

Selecția mijloacelor terapeutice specifice și nespecifice trebuie făcută adecvat pentru fiecare pacient în parte, destul de frecvent fiind necesare măsuri complexe de terapie intensivă, ce justifică din plin efectuarea tratamentului în unitățile specializate, dispunînd de toate facilitățile necesare îngrijirii unui bolnav critic.

Tratamentul specific dispune de mijloace de epurare extrarenală, aplicate diferențiat, în funcție de forma clinică a IRAIR, în scopul controlului efectelor suprimării funcțiilor renale, asigurînd în acest fel condiții optime vindecării *spontane* a leziunilor renale.

Din nefericire, odată IRA declanșată, nu există nici în prezent mijloace terapeutice care să se adreseze direct leziunilor renale.

Tratamentul IRA hipercatabolice oligo-anurice. Apariția IRAIR în evoluția postoperatorie, după traumatisme sau infecții severe, este de gravitate maximă, fiind responsabilă de o mortalitate de 50—60% (70). Distrugerile tisulare extinse, asocierea frecventă a altor leziuni secundare (insuficiență gastro-intestinală, insuficiență pulmonară, insuficiență cardiacă etc.) și infecțiile supraadăugate se însoțesc de hipercatabolism proteic excesiv (6, 15, 45). Pacienții cu insuficiență renală reacționează pe plan metabolic la fel ca cei fără insuficiență renală, prezentînd aceleași consecințe ale stării hipermetabolice (48).

Recunoașterea acestei realități impune adoptarea unor măsuri terapeutice agresive, în scopul diminuării amplorii stării hipercatabolice, aceasta fiind condiția indispensabilă asigurării proceselor de reparație tisulară, în general, și regenerării leziunilor renale, în special.

Asigurarea unui aport caloric și proteic corespunzător nivelului de hipercatabolism este practic imposibilă în condițiile limitării aportului hidric impuse de absența funcției renale și de producția crescută de apă endogenă. Pe de altă parte, limitarea aportului caloric și proteic, practicată frecvent în trecut, nu face altceva decît să exagereze starea hipercatabolică, prin inaniție.

Aceste impedimente pot fi depășite numai prin efectuarea de hemodialize frecvente (4—6 ore zilnic sau 6—8 ore la două zile) (15), folosind dializoare moderne de tip capilar sau cu membrane, cu performanțe mari de ultrafiltrare.

Epurarea extrarenală prin hemodializă devine, în această situație, elementul terapeutic specific central al IRAIR hipercatabolice.

Prin efectuarea de hemodialize frecvente se realizează:

— controlul stării de hidratare (ultrafiltrare);

— optimizarea VSCE prin refacerea presiunii coloid-oncotice cu albumină umană, administrată în timpul epurării extrarenale;

— corectarea anemiei prin aport de concentrate de hematii în timpul hemodializei;

— corectarea eficientă a tulburărilor electrolitice (hiposodemie de diluție, hiperpotasemie);

— corectarea tulburărilor acido-bazice (acidoza metabolică);

— controlul azotemiei [menținerea ureei sanguine sub 200 mg/dl (15) sau chiar sub 100 mg/dl (45)];

— ameliorarea simptomelor sindromului uremic.

În plus se poate asigura un aport nutritiv echilibrat, fără restricții, corespunzător stării hipercatabolice.

Alimentația pacienților cu IRAIR hipercatabolică se poate face de la caz la caz, per oral (mai rar), pe sondă enterală sau parenteral. Cel mai frecvent, se impune necesitatea alimentației parenterale totale (9, 49), hiperosmolare, prin cateter venos central (vena jugulară internă sau subclavie). Pentru acoperirea nevoilor calorice și proteice crescute se vor utiliza:

— soluții de aminoacizi forma L, cu E/T peste 2,9, cu concentrație de 8,5—10%;

— glucoză (soluții 40—50—70%) tamponată cu insulină;

— oligoelemente, vitamine.

Un pacient în stare hipercatabolică, dializat zilnic sau cel mult la două zile, tolerează cu ușurință administrarea a 1 500—2 000 ml soluție de aminoacizi și glucoză, care îi asigură un aport proteic și caloric suficient.

Aportul de Na și K, între dialize, se limitează la aproximativ 40 mmol zilnic.

Elementele particulare legate de alimentația unui pacient dializat atît de frecvent sînt corelate cu pierderile semnificative de aminoacizi (2—3 g/oră), peptide și vitamine hidrosolubile în timpul dializei, chiar în condițiile utilizării dializoarelor moderne. Aceste pierderi vor fi suplinite prin administrarea, în ultimele 3 ore de dializă, a 500 ml soluție de aminoacizi (concentrație 8,5—10%).

Unii autori (45) recomandă suplimentarea aportului caloric cu soluții de lipide (Intralipid 10—20% — 500 ml), administrate în timpul dializei. Acestea nu interferează cu dializa și asigură, în plus, aportul necesar de acizi grași esențiali, indispensabili unei diete echilibrate.

Dializa peritoneală are indicații excepționale, doar în absența aparaturii de hemodializă, eficiența ei în IRA hipercatabolică fiind net inferioară.

Pacienții cu IRAIR hipercatabolică necesită relativ frecvent intervenții chirurgicale, în scopul rezolvării unui focar septic sau corectării leziunilor produse de agentul agresor. Intervenția chirurgicală va fi efectuată după o prealabilă hemodializă cu heparinare regională extracorporeală sau utilizînd doze mici, fracționate, de heparină și după controlul tulburărilor hematologice (masă eritrocitară, plasmă proaspătă congelată, concentrat trombocitar).

Intraoperator, se vor înlocui pierderile de sînge și lichide pe baza unei evaluări cît mai stricte, urmărind parametrii hemodinamici. Se vor evita drogurile anestezice cu excreție renală exclusivă (galamina) și drogurile cu potențial nefrotoxic (pentranul).

Alimentația parenterală totală va fi instituită imediat postoperator, pentru limitarea efectelor stării hipercatabolice postagresive.

În primele 24 de ore se impune efectuarea unei noi ședințe de hemodializă, menținînd aceleași precauții în privința utilizării heparinei.

O atenție particulară va fi acordată profilaxiei și tratamentului infecției, complicație frecventă în condițiile utilizării circulației extracorporeale și alimentației pe cateter venos central. În selecția antibioterapiei se va ține seama de potențialul nefrotoxic și se va adopta dozajul în funcție de gradul de epurare.

Ingrijirea respiratorie este un alt obiectiv major, cunoscîndu-se riscul frecvent al complicațiilor pulmonare.

Foarte frecvent, această categorie de pacienți prezintă forme compensate și hipercompensate de CID, necesitînd administrarea de heparină în doze normocoagulante (aproximativ 200 ui/kilocorp/24 de ore).

Tratamentul IRAIR oligo-anurică fără hipercatabolism. Această formă caracterizează IRAIR de cauze medicale.

În timpul evoluției stadiului II, prin rezolvarea leziunilor primare, ce imprimă nota de hipercatabolism proteic, IRAIR hipercatabolică se poate transforma într-o formă fără hipercatabolism. Tratamentul specific efectuat în această situație este diferit de al IRAIR hipercatabolică și cuprinde:

— stabilirea unei balanțe hidrice, electrolitice și acido-bazice echilibrate;

— dietă cu restricție proteică moderată sau dietă liberă;

— epurare extrarenală prin hemodializă sau dializă peritoneală.

a) *Balanța hidrică.* Pierderile lichidelor cuprind: „pierderile insensibile“, celelalte pierderi extrarenale (vărsături, aspirație, fistule) și pierderile prin diureză (400—500 ml/24 de ore).

În stare de repaus, pierderile „insensibile“ pot fi apreciate la 0,5—0,6 ml/kg/oră (34), în absența unei temperaturi ambiante peste 30°C și a unei umidități atmosferice excesive. La pacienții febrili se vor adăuga 500 ml/24 de ore pentru fiecare grad de creștere a temperaturii peste 37°C.

Calculul balanței hidrice trebuie să ia în considerare și producția de apă endogenă, estimată la 300—400 ml/24 de ore la un pacient de 70 kg fără hipercatabolism, ce primește cel puțin 100 g glucoză în 24 de ore. Acest volum va fi scăzut din volumul pierderilor calculate. Aportul hidric al pacienților oligurici va avea, deci, ca cifră de bază 500—750 ml (pierderile insensibile din care se scade apa endogenă). Aportul va fi suplimentat cu volumul diurezei și al celorlalte pierderi extrarenale, evaluate strict.

Concentrația Na^+ plasmatic este un ghid util în aprecierea stării de hidratare. În absența unor pierderi extrarenale, concentrația Na_{P_1} trebuie să fie constantă. În prezența unor pierderi extrarenale, acestea vor fi evaluate strict sub aspectul volumului și compoziției, fiind înlocuite cantitativ și calitativ, așa încît Na_{P_1} să se mențină, de asemenea, constant.

Un ghid mai obiectiv este cîntărirea zilnică a pacientului. Se recomandă conducerea terapiei în așa fel încît să existe o scădere a greutății pacientului cu 200—300 g/zi, considerîndu-se că o balanță hidrică ușor negativă asigură profilaxia hiperhidratării (34).

b) *Balanța Na^+.* Pierderile de Na prin urină, la un pacient oligo-anuric, sînt de aproximativ 20 mmol în 24 de ore. Aportul de sodiu va fi redus la 500 mg (1 g Na=42 mmol).

Hiponatriemia plasmatică este frecventă la un pacient cu IRAIR. În lipsa unor pierderi extrarenale (ușor de evaluat), hiponatriemia este datorată diluției prin aport excesiv de apă sau producției crescute de apă endogenă. Înlocuirea pierderilor extrarenale de Na și bilanțul hidric strict asigură profilaxia hiponatriemiei. Corecția hiponatriemiei prezente se face prin hemodializă.

Hiponatriemia este posibilă prin aport crescut de ClNa sau, mai frecvent, prin aport excesiv de bicarbonat de Na. Ea implică apariția unei expandări a spațiului extracelular, cu o acumulare de 2—3 litri de lichid înaintea apariției edemelor clinice evidente, necesitînd corecție prin hemodializă.

c) *Balanța K.* Acidoza metabolică și azotemia favorizează creșterea concentrației de K în spațiul extracelular, explicînd tendința spre hiperpotasemie a bolnavului cu IRAIR. Pentru prevenirea hiperpotasemiei se limitează aportul de K la cel conținut în proteinele din dietă (1 mmol K/1 g proteine).

Pierderile de K pe cale extrarenală vor fi evaluate cantitativ și înlocuite strict.

Valoarea normală a K_{P1} în condiții de acidoză metabolică severă echivalează cu o hipopotasemie și impune administrarea de K concomitent cu corecția acidozei (cu bicarbonat sau prin hemodializă).

d) *Calciu și fosfor.* În IRAIR pot apare hipercalcemie, hipocalcemie și hipofosfatemie. Importanța clinică a acestora este, în general, redusă (spre deosebire de insuficiență renală cronică).

e) *Nutriția.* Există două modalități de alimentare a pacientului cu IRAIR fără hipercatabolism:

1) dieta liberă cu hemodialize frecvente (la 3 zile);

2) forma acută a dietei Giordano-Giovanetti: aport proteic de 0,26 g//kilocorp/24 de ore (exclusiv aminoacizi esențiali) și aport caloric glucidic (600—700 Kcal/1 g N). Dieta se poate administra per os, pe sondă enterală sau parenteral. S-a remarcat scăderea ritmului de creștere a ureei plasmatice, foarte probabil prin reciclarea acesteia și utilizarea sa în sinteza aminoacizilor neesențiali. Frecvența hemodializelor este scăzută semnificativ.

Mai mulți autori optează pentru dieta liberă și controlul azotemiei prin hemodializă (15, 45, 76), dieta Giordano-Giovanetti fiind rezervată situațiilor în care nu este posibilă efectuarea de hemodialize frecvente.

f) *Epurarea extrarenală.* Hemodializa rămîne principala formă de epurare extrarenală în IRAIR, fiind preferată de majoritatea autorilor dializei peritoneale. Indicațiile de hemodializă sînt stabilite orientativ în tabelul 25.5.

Opinia generală înclină spre efectuarea hemodializelor profilactice. Alături de hemodializă, începe să joace un rol azi și hemofiltrarea, tehnică în care se realizează producerea unei cantități de mai mulți litri de ultrafiltrat cu ajutorul unor sisteme speciale, montate intermitent sau permanent pe un circuit extracorporal arterio-venos, urmată de perfuzarea unor soluții izoionice în cantități corespunzătoare.

Tratamentul IRAIR cu diureză păstrată. Prezența diurezei nu exclude adoptarea acelorași principii terapeutice ca și în cazul formei oligoanurice: bilanț hidro-electrolitic și acido-bazic, nutriție și epurare extrarenală. Există riscul de hiper- sau deshidratare, hiposodemie și hipopotasemie. Eliminarea acestui risc este posibilă prin înlocuirea cantitativă și calitativă a apei și electroliților pierduți în urină. Deficitul de aport determină apariția unei stări de contracție a spațiului extracelular.

Excesul aportului hidric și electrolitic poate determina expandarea spațiului extracelular, avînd în vedere faptul că, frecvent, diureza este plafonată. Conducerea terapiei se efectuează pe baza urmăririi zilnice a probelor biologice din urină și plasmă (inclusiv testele funcționale renale) și cîntărirea zilnică a pacientului.

Nutriția va fi adaptată nivelului de hipercatabolism.

Prezența diurezei nu exclude necesitatea practicării de hemodialize sau hemofiltrării conform indicațiilor din tabelul 25.5.

D. *Stadiul III*. Tratamentul perioadei de recuperare este identic cu IRAIR cu diureză păstrată. Se continuă menținerea unei balanțe hidrice și electrolitice stricte și se asigură o dietă adecvată. Restabilirea capacității de concentrare renală fiind lentă, simptomele sindromului uremic persistă, obligînd efectuarea de hemodialize.

Apariția diurezei nu reprezintă și vindecarea pacientului, fapt demonstrat de mortalitatea semnalată în această fază, în special prin complicații septice.

Un aspect terapeutic comun stadiilor I B, II și III este reprezentat de necesitatea modificării dozelor unor droguri, impusă de eliminarea lor pe cale renală sau de pierderea lor în timpul hemodializei (antibiotice, cardiotonice etc.).

Prognostic. Prognosticul insuficienței postrenale acute este dependent de durata și sediul obstrucției, precum și de virulența infecției supraadăugate. Obstrucțiile acute rezolvate în timp util au un prognostic general și renal favorabil.

Prognosticul insuficienței prerenale acute este bun; corectarea volemiei și optimizarea DC contribuie, în același timp, la profilaxia insuficienței renale acute intrinseci.

Prognosticul IRAIR este variabil, fiind condiționat de forma clinică.

Insuficiența renală acută intrinsecă de cauze medicale are o mortalitate de 30—40% (58), iar cea de cauză puerperală are mortalitatea cea mai scăzută, 10—15% (58).

Deși s-au efectuat progrese remarcabile în tehnicile de îngrijire a bolnavilor cronici, mortalitatea prin IRAIR postoperatorie și posttraumatică se menține constant crescută, fiind nemodificată în ultimii 20 de ani (peste 50% în toate statisticile). Această aparentă contradicție este explicată prin mai multe elemente:

— scăderea incidenței IRAIR posttraumatice printr-o mai bună înțelegere și aplicare a măsurilor de profilaxie (82);

— progresele efectuate de terapia intensivă au permis supraviețuirea unor pacienți care în trecut mureau ca urmare a leziunii primare;

— progresele efectuate în tehnologia de anestezie și reanimare au permis extinderea chirurgiei de exereză largă la pacienți cu vîrstă înaintată și/sau cu tare organice asociate, care în trecut nu supraviețuiau intervenției chirurgicale;

— IRAIR nu mai apare precoce în perioada posttraumatică imediată, ci de cele mai multe ori tardiv, în timpul evoluției, prin complicații septice;

— cauzele de deces s-au modificat. Nu se mai întîlnesc hiperhidratarea, hiperpotasemia sau uremia, dar sînt implicate în ordinea frecvenței:

infecţia, insuficienţa pulmonară, insuficienţa hepatică, embolia pulmonară, embolia gazoasă.

Toate acestea demonstrează, de fapt, o schimbare a patologiei, care face imposibilă simpla comparaţie procentuală a deceselor din prezent şi din urmă cu 20 de ani. În fond, pacienţii cu IRAIR nu mor prin insuficienţă renală, ci prin complicaţii, ce ţin în mare măsură de evoluţia leziunii primare şi a leziunilor secundare de şoc.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ABEL R. N. — Etiology, incidence and prognosis of renal failure following cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1976, 71, 323.
2. ANDERSON R. J., LINAS S. L., BERNS A. S. — Nonoliguric acute renal failure. *N. Engl. J. Med.*, 1977, 296, 1134.
3. ARENDHORST W. J., FINN W. F., GOTTSCHALK C. W. — A micropuncture study of acute renal failure following temporary renal ischemia in the rat. *Kidney Int.*, 1976, 10, 100.
4. AUSTEN G. — Management of postoperative acute renal failure. *Am. J. Surg.*, 1964, 116, 346.
5. BARGER A. C. — Renal haemodynamics factors in congestive heart failure. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1960, 139, 276.
6. BARNES J. L., McDOWELL ELIZABETH — Pathology and Pathophysiology of Acute Renal Failure. A Review in „Pathophysiology of Shock, Anoxia and Ischemia, Williams — Wilkins Comp., London, 324—340, 1982.
7. BASTRON D. R. — Pathophysiology of Acute Renal Failure. Refresher Caurses in Anesthesiology, v. 8, 1980.
8. BAUE A. E. — Multiple Systems Failure. În: Manual of Preoperative and Postoperative care. W. B. Saunders Comp., London, 256—280, 1983.
9. BAYLIS C., RENNKE H. R., BRENNER B. M. — Mechanism of the defect in glomerular ultrafiltration associated with gentamicin administration. *Kidney Int.*, 1977, 12, 344.
10. BECK L. H. — Etiology, incidence and prognosis of renal failure following cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1976, 71, 323.
11. BENNETT W. B. et al. — A guide to drug therapy in renal failure. *JAMA*, 1974, *230*, 11, 1544.
12. BERMAN L. B. — Renal failure in Shock. În: Diagnosis and treatment of Shock. Williams & Wilkins Comp., London, 96—110, 1967.
13. BLACKBURG G. L., MAINI B. S., PIERCE E. G. — Nutrition in the critically patient, *Anesthesiology*, 1977, 47, 181.
14. BOHLE A., JAHNECKE J., MEYER D., SCHUBERT G. E. — Morphology of acute renal failure: Comparative data from biopsy and autopsy, *Kidney Int.*, *1976*, 10, 9.
15. BROWN C. B. — Shock and the Kidney. Pathophysiology and Pharmacological Support. *Intens. Care Med.*, 1977, *3*, 1, 13.
16. BURGHELE TH., PROCA E. — Comentarii în legătură cu insuficienţa renală acută. *Chirurgia*, 1962, 11, 637.
17. BURGHELE TH. ş.a. — Rinichiul de şoc, Ed. Acad., Bucureşti, 1962.
18. CAFRIŢA A., BANDILA T. — Rinichiul în şoc. În Shock, Pathology, Metabolism, Shock cell, Treatment, Abacus Press., p. 360—366, 1977.
19. CANTAROVICH F., GALLI C., BENEDETTI L., CHENA C., CASTRO L. — High dose furosemide in established acute renal failure, *Brit. Med. J.*, 1973, 4, 449.
20. CERRA F. B., BORDER J. R., SIEGEL J. H — Multiple Systems Organ Failure. În: Pathophysiology of Shock, Anoxia and Ischemia, Williams & Wilkins Comp., London, 254—269, 1982.
21. COX J. W., BAEHLER R. W., SHARMA H. — Studies on the mechanism of oliguria in a model of unilateral acute renal failure. *J. Clin. Invest.*, 1974, 53, 1546.
22. CRIVDA S. — Riscuri şi erori în anestezie şi reanimare. Ed. Med., Bucureşti, 1972.

23. DANIELSON R. A. — Differential Diagnosis and Treatment of Oliguria in Post-Traumatic and Postoperative Patients. *Surg. Clin. of North. Am.*, 1975, 55, 3, 697.

24. DONOHOE J. F., VENKATACHALAM M. A., BERNARD D. B. — Tubular leakage and obstruction in acute ischemic renal failure. *Kidney Int.*, 1973, 4, 377.

25. ELLISON N. — Diagnosis and management of bleeding disorders. *Anesthesiology*, 1977, *47*, 2, 171.

26. ESPINEL C. H. — The F. E. Na test use in the differential diagnosis of acute renal failure. *JAMA*, 1975, 236, 579.

27. FILIPESCU Z., TULBURE D. — Consideraţii asupra insuficienţei renale acute. Simpozionul internaţional de reanimare extrachirurgicală, Asiego — Italia, 1971.

28. FILIPESCU Z., CURELARU I. — Reechilibrarea funcţională a bolnavului în urgenţe. Ed. Med., Bucureşti, 1963.

29. FILIPESCU Z., TULBURE D. — Consideraţii asupra nefrotoxicităţii pentranului. *Chirurgia*, 1973, 10.

30. FLAMENBAUM W., McDONALD F. D., DI BONA G. F. — Micropuncture study of renal tubular factors in low dose mercury poisoning, *Nephron*, 1971, 8, 221.

31. FLAMENBAUM W. et al. — The Initiation phase of experimental acute renal failure. An evaluation of uranyl nitrate-induced acute renal failure in the rat. *Kidney Int.*, 1976, 10, 115.

32. FLOHR H. — Regional distribution of blood flow in the renal cortex. *Experentia*, 1969, 25, 779.

33. FLORES J., DI BONA D. R., BECK C. H., LEAF A. — The role of cell swelling in ischemic renal damage and a protective effect of hypertonic solute. *J. Clin. Invest.*, 1972, 51, 118.

34. GEHR M., GROSS M., SCHMITT G., FLAMENBAUM W. — Treatment of Acute Renal Failure. În: Pathophysiology of shock, Anoxia and Ischemia. Williams & Wilkins Comp., London, p. 341—357, 1982.

35. GILBERTSON A. A., GOLDSMITH H. J. — Renal failure in the general intensive therapy unit. În: General Anaesthesia, 4-th ed. Butterworths, London, p. 1 687—1 696, 1980.

36. GILLENWATER J. Y., WESTERVELT F. B. — Current concepts in the pathogenesis and management of acute renal failure, *J. Urol.*, 1969, *101*, 4, 433.

37. GUELPA G., LOIRAT PH. — Insuffisance rénale aigué à diurèse conservée. În: Mise au point en Anesthésie-Réanimation, Lib. Arnette, Paris, p. 161, 1983.

38. HINSHAW L. B. — Overview of Endotoxin Shock. În: Pathophysiology of Shock, Anoxia and Ischemia, Williams & Wilkins Comp., London, p. 219—234, 1982.

39. HOLLENBERG N. K., ADAMS D. F., OKEN D. E., ABRAMS H. L., MERILL J. P — Acute renal failure due to nephrotoxins, Renal hemodynamic and angiographic Studies in man. *N. Eng. J. Med.*, 1970, 282, 1329.

40. HOLLENBERG N. K. et al. — Xenon transit through the oliguric human Kidney, Analysis by maximum likelihood, *Kidney Int.*, 1973, 3, 177.

41. HSU C. H., KURTZ T. W., ROZENWEIG J., WELLER J. M. — Renal hemodynamics in $HgCl_2$-induced acute renal failure, *Nephron*, 1977, 18, 326.

42. JOHNSTONE W. H., LATTA H. — Glomerular mesangial and endothelial cell swelling following temporary renal ischemia and its role in the no-reflow phenomen. *Am. J. Pathol.*, 1977, 89, 153.

43. KNEPSHIELD J. H., STONE W. J., CIRKSENA W. J. — The diagnosis and management of acute renal insufficiency, Excer. Med., 1971, 2, 3.

44. KLEINKNECHT D. — Les troubles hématologiques chez l'insuffisant rénal. În: Le rein, Libr. Arnette, Paris, p. 201—220, 1976.

45. LANG G. R., JONASSON OLGA — Acute Renal Insufficiency complicating Surgery and Trauma. In: Complications in Surgery and their Management, W. B. Saunders Comp., London, p. 86—97, 1981.

46. LEDINGHAM IAIN McA. — Shock — Clinical and experimental aspects. *Excer. Med.*, London, 1976.

47. LEE H. A. — The management of acute renal failure following trauma, *Br. J. Anaesth.*, 1977, 49, 697.

48. LEE H. A. — The management of Acute Renal Failure. In: The management of the Critically ill. Academic Press., London, p. 69—98, 1978.

79. TANNER G. A., SLOAN K. L., SOPHASAN S. — Effects of renal artery occlusion on Kidney, function in the rat. *Kidney Int.*, 1973, 4, 377.
80. TEODORESCU-EXARCU I. — Insuficienţa renală acută. În: Fiziologia şi fiziopatologia excreţiei, Ed. Med. Bucureşti, p. 341—369, 1980.
81. THURAU K. — Influence of sodium concentration at macula densa cells on tubular sodium load. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1966, 139, 388.
82. TOLCHIN N., LEWIS E. J. — Renal Failure in Surgical Patients. În: Intensive care of the surgical patient. Sec. Ed. Year Book Med. Publ., Chicago — London, 1981, p. 188—203.
83. TRUMP B. F., BEREZESKY IRENE, COWLEY R. A. — The cellular and subcellular characteristics of Acute and Chronic Injury. În: Pathophysiology of Shock, Anoxia and Ischaemia, Williams & Wilkins Comp., London, p. 6—46, 1982.
84. TULBURE D., LITARCZEK G. — Insuficienţa renală acută de cauză septică. Simpozionul Naţional de Anestezie, Sibiu, 1978.
85. TULBURE D., LITARCZEK G. — Participarea hepatică în IRA de cauză septică, Simpozionul cu tema „Insuficienţa renală acută“, Cluj, 1981.
86. WADA T., AIZAWA K., KAN K., KITAMOTO K. — Morphologic evidence to support the role of tubular leakage as a cause of anuria induced by mercury poisoning. *Am. J. Pathol.*, 1974, 77, 75.
87. WARDLE E. N. — Endotoxinaemia and the pathogenesis of acute renal failure, *Quart. J. Med.*, 1972, 44, 389.
88. WEIL M. H., SHUBIN H. — Diagnosis and treatment of Shock, Williams & Wilkins Comp., London, 1967.
89. WEITSTEN J., NORVELL J. E. — Cholinergic innervation of the auto-transplanted canine Kidney. *Circ. Res.*, 1969, 25, 535.

26

INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ (IRC)

Definiție. Prin IRC se înțelege incapacitatea funcțională a rinichilor, în urma distrugerii lent progresive a nefronilor, atît în nefropatiile bilaterale, cît și în cazul unui rinichi unic, anatomic sau funcțional.

Istoric. Istoria IRC își are originea încă din secolul trecut (1836), în urma observațiilor clinice făcute de Bright, care a denumit-o cu termenul de *chronic Bright disease* (11). Cercetările ulterioare au reprezentat etape importante în precizarea noțiunii de insuficiență renală (IR), în sensul cunoștințelor actuale. Cu deosebire, trebuie amintită contribuția adusă de școala lui Widal (1904) (71), care a arătat rolul important al retenției substanțelor azotate ca manifestare biologică a IR și a lui Fr. v. Müller (1905) (51), care a formulat pentru prima dată noțiunea de IR. Un progres considerabil a fost făcut de cercetările lui v. Korany și școala sa (1908) (36) care a arătat că IR se caracterizează prin pierderea elasticității rinichiului în ceea ce privește eliminarea apei și diverselor substanțe dizolvate în comparație cu rinichiul normal, presiunea osmotică urinară apropiindu-se de cea a plasmei.

Deși cadrul IR a fost tot mai clar precizat în epoca modernă, prin introducerea explorărilor funcționale renale, un rol deosebit revine lui Volhard și școlii sale care au sistematizat multe din noțiunile fundamentale privind IRC.

Incidență. Epidemiologie. Vîrstă. Sex. Studiile epidemiologice cu privire la frecvența IRC sînt încă deficitare. Totuși, trebuie reținut că IRC a devenit o cauză tot mai importantă de morbiditate și mortalitate. După datele din literatură (6, 21, 49), se admite că, independent de vîrstă, numărul bolnavilor cu IRC (azotemia > 100 mg⁰/₀) poate fi considerat de aproximativ 100 pacienți la un milion de locuitori pe an. Tilney (67) arată că în S.U.A. decedează în fiecare an 50—70 de pacienți cu IRC la un milion de locuitori. În Franța, minimum 60 de pacienți, la fiecare milion de locuitori, pe an, sînt în pericol de moarte datorită IRC avansate (42a).

Cu privire la vîrstă și sex, acestea sînt în strînsă legătură cu boala inițială renală (etiologia). Trebuie menționat că numărul bolnavilor cu IRC care depășesc 70 de ani crește datorită îmbătrînirii populației (42 a). Factorii geografici și/sau etnici sînt puțin cunoscuți, în afară de IRC datorită Nefropatiei Endemice Balcanice observată în bazinul dunărean și de IRC consecutivă amiloidozei renale, în bazinul mediteranean.

Tabelul 26.1

CAUZELE IRC (modificat după Ledingham) (41)

1. *Nefropatii glomerulare*
   Glomerulonefrite cronice primare.
   Glomerulonefrite cronice secundare:
   - amiloidoza renală
   - glomeruloscleroza diabetică
   - nefropatia lupică
   - nefropatia din purpura reumatoidă
   - nefropatia din poliarterita nodoasă
   - nefropatia din boala Wegener
   - nefropatia din sindromul Goodpasture
2. *Nefropatii interstițiale* (bacteriene și abacteriene)
   Pielonefrite cronice:
   - primară (fără obstrucții)
   - secundară (cu obstrucție pe căile urinare):
     - stenoza joncțiunii pielo-ureterale
     - fibroză retroperitoneală
     - fibroză ureterală
     - disectazia colului vezical
     - adenom prostatic
     - litiaza renală
     - procese tumorale benigne și maligne
     - tulburări funcționale și reflexe
     - reflux vezico-ureteral
     - stricturi ureterale;
   - secundară unor factori predispozanți (metabolici, toxici):
     - diabetul zaharat
     - guta, oxaloza, cistinoza, hiperparatiroidismul
     - abuzul de fenacetină
     - hipokaliemia
3. *Nefropatii vasculare*
   - nefroscleroza comună
   - nefroscleroza malignă (HTA malignă)
   - obstrucția arterei renale
   - tromboza venei renale
   - scleroze sistematizate
   - diabetul zaharat
4. *Nefropatii de origine disproteinemică*
   - amiloidoza
   - mielomul multiplu
   - boala Waldenström
   - crioglobulinemia mixtă IgA-IgM
5. *Nefropatii ereditare*
   - polichistoza renală
   - nefronoftizia (boala chistică medulară)
   - sindromul Alport
   - cistinoza
   - hiperoxaluria
   - acidoza tubulară cronică
   - rinichiul displazic
6. *Nefropatia endemică balcanică*
7. *Tuberculoza renală*
8. *Nefropatii de cauze diverse*
   - nefropatia prin iradiație
   - nefropatia prin intoxicația cu metale grele (Pb, Au, Cd, Hg)
   - sarcoidoza
   - necroza corticală
   - pierderea traumatică sau chirurgicală a rinichilor
9. *Nefropatii neclasabile*

Etiologie. Cauzele IRC sînt reprezentate de cele mai diverse nefropatii, care evoluează mai rapid sau mai lent către distrugerea progresivă a structurilor renale.

În tabelul 26.1 sînt reprezentate cauzele IRC.

Cu privire la frecvenţa la adult a diverselor nefropatii care evoluează către IRC terminală se considera cu cîţiva ani în urmă, pe baza datelor necroptice (26), că nefropatiile interstiţiale ocupă primul loc, urmate de nefropatiile glomerulare şi de nefropatiile vasculare. Datele furnizate de EDTA (European Dialysis and Transplant Association) (29) arată că GNC reprezintă cauza cea mai comună a IRC terminale, în timp ce PNC se situează pe locul secund, după care urmează nefropatiile congenitale şi ereditare (polichistoza renală) şi apoi nefropatiile vasculare.

După datele raportate de Gurland şi colab. (29) reiese că distribuţia cauzelor care duc la IRC terminală diferă în funcţie de tipul lezional şi de sex.

Distribuţia principalelor cauze ale IRC la adult (29).

	Bărbaţi %	Femei %
GNC	55	38
PNC	14	28
Polichistoza renală	7	10
Nefropatii vasculare	6	3,6

Din aceste date rezultă că, la femei, frecvenţa PNC şi polichistozei renale creşte, în timp ce GNC şi nefropatiile vasculare diminuă, în comparaţie cu cele observate la bărbaţi.

Informaţiile oferite de sistemul Diaphane Dializă-Informatică (17) arată că GNC şi nefropatiile vasculare sînt mai frecvente la bărbat, în timp ce nefropatiile interstiţiale şi ereditare domină la femei.

Alte nefropatii menţionate în cadrul etiologiei IRC ocupă o frecvenţă mai redusă. Trebuie subliniat că un număr important de cazuri de IRC sînt încadrate în categoria nefropatiilor neclasabile, deoarece diagnosticul anatomo-clinic nu mai poate fi precizat datorită stadiului avansat al bolii, iar istoricul şi evoluţia nu oferă date clare pentru un diagnostic corect.

La copii, cauzele care duc la IRC sînt distribuite aproximativ în mod egal între GNC, hipoplaziile renale, nefropatiile ereditare şi malformaţiile tractului urinar (31).

Referitor la vîrsta bolnavilor cu IRC, afecţiunea se observă la toate vîrstele, numărul cel mai mare de cazuri fiind la adulţi şi vîrstnici. În funcţie de boala renală iniţială, vîrsta medie la adult este de 30—35 de ani pentru GNC şi PNC şi peste 40 de ani pentru boala polichistică şi nefropatiile vasculare.

În ceea ce priveşte sexul, IRC este mai frecventă la bărbat decît la femei. După datele furnizate de EDTA (1976) dintr-un total de 8 750 de bolnavi supuşi hemodializei cronice, 60% au fost bărbaţi şi 40% femei. La copil, distribuţia este egală între cele două sexe.

Patogenie. Pentru explicarea modului în care funcționează rinichiul în cursul IRC există două concepții: teoria clasică sau teoria anarhiei nefronice și teoria nefronului intact.

Teoria clasică sau teoria anarhiei nefronice consideră că modul de funcționare a rinichiului în IRC este rezultatul unei alterări difuze, dar incomplete, a tuturor nefronilor. Urina definitivă din IRC ar reprezenta suma urinilor anormale emise de nefronii lezați.

Această concepție susținută de Oliver (53) se sprijină pe argumente anatomice, în special pe studiile de microdisecție, care au arătat cele mai diverse leziuni la nivelul nefronului, la care se adaugă anomaliile vasculare și interstițiale. Anomaliile morfologice provoacă și tulburările funcționale.

Această teorie nu poate explica adaptarea organismului în cursul evoluției IRC la necesitățile homeostaziei.

Teoria „nefronului intact". Pentru a explica modul de funcționare a rinichiului în cursul IRC s-a emis o concepție de ansamblu, dezvoltată în special de Bricker și colab. (7, 8), cunoscută sub numele de „ipoteza nafronului intact". În forma sa inițială, aceasta presupunea că procesul destructiv de la nivelul rinichiului interesează numai o parte din populația nefronică care își pierde funcția, în timp ce un grup limitat de nefroni rămași intacți vor menține funcția reziduală. Grupul restant suferă o adaptare funcțională, în sensul unei creșteri privind FG, precum și procesele de transport tubular per nefron. Acești nefroni restanți sînt supuși unui efort osmotic permanent, ei trebuind să elimine în unitatea de timp aceeași sarcină osmotică ca și populația nefronică a unui rinichi sănătos. Pe măsură ce diminuează numărul nefronilor restanți efortul efectuat de fiecare nefron crește. În urma acestui proces se asigură formarea urinii, însă se limitează funcția renală.

Ipoteza nefronului intact a fost reconsiderată deoarece se baza pe unele date experimentale în care reducerea nefronică nu interesa întregul parenchim renal. Modelele experimentale permiteau menținerea unor porțiuni de parenchim intact. Ipoteza nefronului intact nu poate fi aplicată în bolile renale cronice, de exemplu în glomerulonefritele cronice, în care există cele mai diverse și variate alterări la nivelul tuturor structurilor renale.

Interpretarea actuală a ipotezei lui Bricker consideră că în IRC, cu toate alterările anatomice ale nefronilor, are loc un proces de adaptare la necesitățile menținerii homeostaziei. În cadrul fenomenelor de adaptare, masa nefronică se comportă în mod organizat, echilibrul glomerulo-tubular este respectat (diminuarea filtratului glomerular corespunde unei adaptări a transferurilor tubulare). În IRC, nefronii lezați, chiar cînd funcția restantă este redusă la 10% din valoarea sa normală, se comportă ca și cum ar fi normali, deoarece, supuși la un aport identic, excretă cantități egale de deșeuri azotate, apă și electroliți.

Mecanismele de adaptare pot fi diverse. Scăderea filtratului glomerular (FG) este compensată pentru unele substanțe eliminate prin filtrare (uree, creatinină), prin creșterea concentrației plasmatice a acestor substanțe, care este urmată de o sporire a sarcinii filtrate per nefron. În cazul sodiului și apei, substanțe intens reabsorbite la nivelul tubului, scăderea FG este compensată prin diminuarea reabsorbției tubulare. Pentru substanţele eliminate prin secreţie tubulară (K^+ şi H^+) creşte secreţia acestora. Alte adaptări excretorii asigură excreţia fosfaţilor.

În stadiul actual, concepţia reducerii nefronice, cu toate eventualele critici, are meritul de a explica adaptarea funcţiei renale, permiţînd o înţelegere mai corectă a funcţionării rinichiului în IRC.

Morfopatologie. Dacă în stadiile incipiente ale IRC examenul histologic al rinichiului poate evidenţia leziunile bolii iniţiale (glomerulare, interstiţiale, vasculare etc.), în stadiile avansate şi terminale ale IRC morfologia rinichiului este complet modificată.

Pe secţiunile histologice se remarcă o dezorganizare structurală a întregului parenchim renal, de cele mai multe ori leziunile bolii iniţiale fiind dificil de precizat. În asemenea circumstanţe pot fi întîlnite cele mai variate leziuni, ca: glomeruli hialinizaţi; leziuni proliferative endo- şi extracapilare (semilune fibrozate); numai un număr redus de glomeruli sînt indemni de leziuni sau cu leziuni minime sau chiar hipertrofiaţi (insulele Bright); tubii sînt atrofiaţi sau complet dispăruţi, iar alţii dilataţi; interstiţiul este sediul unei fibroze întinse, uneori evidenţiindu-se prezenţa de diverse infiltrate; arterele mici şi arteriolele sînt îngroşate hialin ori prezintă necroze fibrinoide ale pereţilor.

Studiile de microdisecţie (53) indică dispariţia ordonării nefronilor atît în corticală, cît şi în medulară şi prezenţa celor mai variate şi diverse leziuni. În afară de nefronii reduşi la un glomerul legat de un tub atrofiat, sau de nefroni din care au rămas unele porţiuni din tub, pot exista şi nefroni hipertrofiaţi în ansamblu.

Tabloul clinic şi biologic al IRC este strîns legat de alterările funcţiei renale, pe primul plan situîndu-se reducerea cronică şi progresivă a filtrării glomerulare (FG). În acelaşi timp se instalează şi anumite tulburări care privesc fenomenele de adaptare a funcţiilor tubulare.

Semnele clinice ale IRC fiind, în cele mai multe cazuri, absente timp de mai mulţi ani, singurele modificări constînd în alterările biochimice, în funcţie de gradul de distrucţie a parenchimului renal, se impun unele cunoştinţe referitoare la o clasificare stadială a IRC.

În general, clasificarea IRC cuprinde 3 stadii: 1) stadiul compensat sau faza de latenţă, tulburarea funcţiei renale nefiind însoţită de manifestări clinice; 2) stadiul decompensat sau manifest, în care apar tulburările clinice şi numeroase alterări biochimice şi 3) stadiul terminal sau uremic, în care tulburările clinice şi biochimice duc la alterări profunde sau ireversibile ale organismului.

Ţinînd seama de gradul de alterare a funcţiei renale ca şi de manifestările clinice corespunzătoare, Sarre (59) împarte evoluţia stadială a IRC în 4 perioade sau stadii (fig. 26.1): 1) stadiul compensat; 2) stadiul de retenţie compensată; 3) stadiul de retenţie decompensată şi 4) stadiul de uremie.

Din punct de vedere practic aceste clasificări stadiale se pot lovi de numeroase dificultăţi, deoarece evoluţia IRC poate fi influenţată de numeroşi factori: greşeli de regim, aport sodat necorespunzător, deshidratare prelungită, infecţii intercurente sau sistemice, agresiuni toxice în urma administrării diverselor droguri, HTA, dezechilibre electrolitice etc., care pot agrava mecanismele de reglare la bolnavii cu un echilibru precar biologic, încît etapele menţionate mai sus nu mai sînt respectate.

Datorită dificultăților cu privire la clasificarea stadială a IRC, unii autori (42) consideră că prin IRC trebuie să se înțeleagă stadiul decompensat, acesta fiind caracterizat prin creșterea creatininei plasmatice $>$1,5 mg%, evidențiată la mai multe determinări, în absența oricărui simptom clinic și biologic care să pledeze pentru insuficiența renală acută (IRA) sau insuficiența renală funcțională.

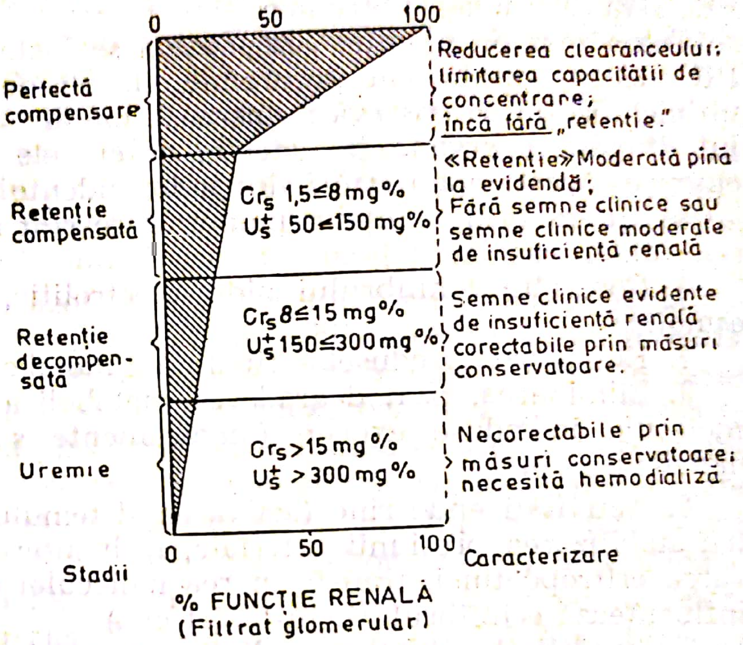

0
50
100
Perfectă compensare
Reducerea clearanceului; limitarea capacității de concentrare; încă fără „retenție."
Retenție compensată
Cr$_S$ 1,5≤8 mg%
U$_S^+$ 50≤150 mg%
«Retenție» Moderată pînă la evidendă; Fără semne clinice sau semne clinice moderate de insuficiență renală
Retenție decompensată
Cr$_S$ 8≤15 mg%
U$_S^+$ 150≤300 mg%
Semne clinice evidente de insuficiență renală corectabile prin măsuri conservatoare.
Uremie
Cr$_S$>15 mg%
U$_S^+$ >300 mg%
Necorectabile prin măsuri conservatoare; necesită hemodializă
0
50
100
Caracterizare
Stadii
% FUNCȚIE RENALĂ
(Filtrat glomerular)

Fig. 26.1. Clasificarea stadială și clinica insuficienței renale (37).

IRC în stadiu compensat nu se însoțește de manifestări clinice, deoarece rinichiul reușește să asigure homeostaziile organismului. Nu există retenție azotată. Diferențierea dintre un rinichi sănătos față de un rinichi în stadiu de IRC compensată poate fi efectuată numai din punct de vedere funcțional. Limitarea capacității de concentrație sub 1 025 sau o osmolaeitate urinară inferioară valorii de 850 mOsm/l, precum și diminuarea FG sînt elemente care decelează gradul de alterare a funcțiilor tubulare și glomerulare. Prezența unor semne clinice sau biologice în acest stadiu reprezintă expresia nefropatiei cronice care evoluează spre IRC.

IRC în stadiu decompensat. Stadiul decompensat al IRC se caracterizează prin alterări profunde ale funcției renale. Distrugerea progresivă a masei nefronice provoacă o mare varietate de manifestări clinice și tulburări biochimice.

Semnele clinice ale IRC decompensate se manifestă, în mod obișnuit, în stadiile avansate și multe din ele nu au o explicație clară. Atîta timp cît FG depășește 20 ml/min, semnele clinice sînt absente sau discrete.

Debutul clinic al IRC decompensate este insidios. La o parte din bolnavi, chiar o anamneză corectă nu poate evidenția vreo boală renală sau de altă natură care să explice alterarea funcției renale descoperită uneori întîmplător.

La unii bolnavi, primele semne clinice observate sînt: poliuria și nicturia, starea de oboseală, eventual vagi tulburări digestive, senzația de greață, în special dimineața, uneori HTA și/sau edeme. Bolnavul prezintă o colorație palidă datorită unui ușor grad de anemie.

La altă categorie de bolnavi, în afară de nicturie și/sau poliurie, alte semne clinice sînt absente, deși există retenție azotată. Acest stadiu denumit și de „retenție compensată" are o durată care poate fi la unii pacienți chiar de mai mulți ani. În stadiul de retenție compensată are loc un echilibru între substanțele azotate formate și cele excretate, în condițiile reducerii masei nefronice.

După faza de retenție compensată se instalează stadiul propriu-zis de IRC decompensată sau preuremie, urmat de cel de IRC terminală. În ultimele stadii se observă numeroase manifestări clinice, alterări la nivelul diferitelor organe și sisteme, ca și cele mai variate tulburări biochimice. Aceste manifestări sînt independente de cauza IRC.

În cursul insuficienței renale cronice sînt alterate progresiv următoarele funcții renale:

1. Controlul echilibrului hidro-electrolitic, acido-bazic și al presiunii osmotice.

2. Eliminarea produselor finale ale metabolismului proteinelor.

3. Eliminarea, prin degradarea metabolică sau secreție, a numeroase molecule introduse exogen (medicamente ș.a.) sau apărute în cursul metabolismului.

4. Activități endocrine (activarea sistemului renină-angiotensină pentru stabilizarea presiunii arteriale, influențarea hematopoiezei prin activarea eritropoetinei, transformarea moleculei de vitamină D în forme ce influențează echilibrul calciu-fosfat etc.).

Tulburările biochimice și clinice caracteristice IRC decompensat pot fi sistematizate în modul următor:

1) Retenția substanțelor azotate în sînge și țesuturi. 2) Tulburările în excreția apei și sodiului. 3) Tulburările în excreția kaliului. 4) Acidoza metabolică. 5) Tulburările cardio-vasculare. 6) Anemia și tulburările hemoragipare. 7) Tulburările în metabolismul fosfo-calcic și complicațiile osoase. 8) Tulburările neurologice. 9) Tulburările metabolismului lipidic. 10) Tulburările metabolismului glucidic. 11) Tulburările hormonale. 12) Tulburările digestive. 13) Tulburările respiratorii. 14) Manifestările cutanate. 15) Tulburările stării generale.

1. *Retenția substanțelor azotate în sînge și țesuturi*. În IRC concentrația plasmatică a unor substanțe provenind din metabolismul azotat, în special ureea și creatinina, cresc progresiv pe măsură ce scade numărul nefronilor funcționali. Din această cauză ele reprezintă un indiciu utilizat în mod obișnuit în clinică pentru a aprecia debitul FG.

În cursul IR, ureea reprezintă principalul metabolit azotat reținut în plasmă, constituind cea mai mare parte din azotul plasmatic neproteic.

Pentru a evalua în mod corect variațiile plasmatice ale ureei, trebuie să se țină seamă de echilibrul dintre producție și eliminare. Producția pe 24 de ore de uree la un subiect în echilibru azotat este în funcție, în primul rînd, de aportul protidic alimentar. În mod obișnuit, un aport de 100 g protide duce la formarea de 30 g uree. Producția de uree poate fi redusă prin diminuarea aportului alimentar de protide. Producția de uree crește și în funcție de existența unui catabolism proteic mărit (infecție, stare de deshidratare, intervenție chirurgicală, traumatisme, hemoragie digestivă, corticoterapie). Pe de altă parte, în IRC există și unele tulburări metabolice care duc la o producție crescută de uree: acidoza, creșterea hormonilor paratiroidieni și hiperglucagonemia.

Excreția ureei de către rinichi este în funcție de scăderea FG (oligurie, IR).

Determinarea ureei plasmatice deși reprezintă unul din examenele biologice curent utilizate, datorită facilității cu care se efectuează, nu constituie decît un test de orientare, deoarece nu măsoară gradul alterărilor renale decît în stadiile avansate.

Azotemia crește moderat, peste 50 mg%, la pacienții cu IRC la care FG reprezintă numai 50% sau chiar 1/3 din valoarea normală. La un moment dat, orice scădere în continuare a FG, oricît de redusă ar fi, are drept consecință o creștere rapidă a ureei plasmatice (fig. 26.2), relația între FG și valorile azotemiei luînd aspectul unei hiperbole.

În cursul IRC, creșterea azotemiei la un anumit nivel reprezintă un mecanism regulator necesar menținerii unui echilibru între ureea formată și cea excretată, în condițiile reducerii masei nefronice. Astfel, în cazul cînd debitul ureei urinare a devenit insuficient pentru a epura organismul de ureea formată, ureea plasmatică crește, ceea ce va avea drept urmare și o creștere a ureei urinare. În momentul cînd se restabilește echilibrul între ureea formată și cea excretată, nivelul ureei plasmatice are tendința de stabilizare. Cînd distrugerea altor nefroni determină o nouă scădere a FG, va avea loc o nouă creștere a azotemiei, ce va determina o mărire a excreției ureice. În felul acesta se explică durata relativ îndelungată a stadiului de retenție fixă în IRC decompensată.

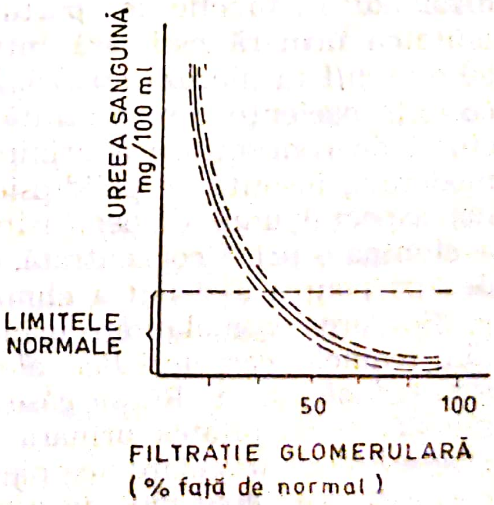


Fig. 26.2. Corelația dintre nivelul ureei sanguine și filtrația glomerulară. Liniile întrerupte indică variațiile curbei la diferiți bolnavi.

Determinarea creatininei plasmatice indică într-o măsură mai corectă stadiul alterării renale, deoarece nu este influențată de cantitatea de proteine din regimul alimentar și de catabolismul proteic, fiind eliminată în cea mai mare parte prin FG. Excreția de creatinină este practic constantă, fiind dependentă numai de masa musculară a subiectului. Excreția de creatinină reprezintă la bărbat 20—26 mg/kilocorp/24 de ore, iar la femeie 14—22 mg/kilocorp/24 de ore.

Trebuie semnalat că valorile creatininemiei pot fi normale în stadiile incipiente ale IRC (0,6—1,3 mg%), creșterea creatinemiei avînd loc cînd FG scade sub 50—60 ml/min.

Relația între valorile creatininemiei și funcția renală aflîndu-se într-o proporționalitate inversă poate fi reprezentată grafic sub forma unei hiperbole asemănătoare cu cea a relației dintre ureea plasmatică și FG.

Este unanim admis că determinarea creatininemiei, efectuată în mod repetat, reprezintă metoda cea mai utilizată și practică pentru aprecierea funcției excretorii renale reziduale.

S-a observat însă că rata producerii de creatinină poate diminua în urma unui catabolism extrarenal al creatininei pe măsură ce IR progresează. Da aici rezultă că în stadiile terminale ale IRC dozarea plasmatică a creatininei nu indică decît în mod imperfect FG reziduală.

Acidul uric este crescut atît în cursul IRC moderate, cît și în stadiile avansate. În IRC cu o FG mult diminuată, uricemia poate fi numai moderat crescută. Acest fenomen se datorește creșterii uricolizei intestinale, precum și sporirii excreției urinare fracționale a uraților. Cînd debitul FG scade sub 15 ml/min, reabsorbția tubulară a uraților diminuă, fapt ce explică creșterea excreției fracționale.

Creșterea uricemiei în IRC nu se însoțește decît rareori de apariția unei gute secundare. S-a semnalat apariția gutei în cursul nefropatiilor cu evoluție lentă: nefropațiile interstițiale, polikistoza renală, amiloidoza renală și nefropatia saturnină. În schimb, hiperuricemia netratată contribuie, prin depozitele de urați din interstițiul renal, la înrăutățirea funcției renale.

2. *Tulburările în excreția apei și sodiului.* În mod normal, rinichiul are o mare capacitate funcțională de eliminare a apei și a substanțelor dizolvate. În funcție de aportul de apă și de substanțele dizolvate, osmolalitatea urinară oscilează între 1 300 mOsm/l în caz de hidropenie și 50 mOsm/l în diureza apoasă. În IRC, începînd din stadiile cele mai precoce, la pacienții care prezintă o FG⩽60 ml/min. apare tulburarea capacității de concentrare a urinii. Aceasta se manifestă clinic prin poliurie moderată, însoțită de polidipsie și nicturie. În rare cazuri, poliuria poate lua aspectul unui diabet insipid nefrogen. Rinichiul, fiind incapabil de a elimina o urină concentrată, este nevoit să excrete o cantitate mai mare de apă pentru a-și putea elimina substanțele dizolvate în urină.

Scăderea osomolalității urinare la valori <850 mOsm/l reprezintă unul din semnele caracteristice ale IRC. Osmolalitatea urinară este cu atît mai redusă cu cît IRC se găsește într-un stadiu mai avansat. În IRC terminală, osmolalitatea urinară poate prezenta valori apropiate sau inferioare față de osmolalitatea plasmatică.

Alterarea capacității de concentrare apare mai precoce în PNC, polikistoza renală, nefropatia obstructivă, amiloidoză, hipercalcemie, iar în stadiile avansate ale acestori boli osmolalitatea urinară poate deveni hipotonică față de cea plasmatică.

Capacitatea de diluție rămîne conservată timp îndelungat în IRC, limitarea sa producîndu-se progresiv, pe măsură ce distrugerea masei renale funcționale devine tot mai intensă.

În IRC cantitatea totală de apă liberă care poate fi formată diminuă pe măsură ce FG scade. Din acest motiv, în cazurile în care FG este

<10 ml/min, aportul lichidian trebuie efectuat cu prudență pentru a nu depăși urina de 24 de ore + pierderile insensibile. Aportul mărit de lichide, la acești pacienți, duce la intoxicația cu apă și hiponatremie de diluție.

Alterarea capacității de concentrare este explicată prin intervenția mai multor mecanisme. Poliuria observată în IRC prezintă caracterele unei diureze osmotice, ca urmare a reducerii numărului de nefroni în urma distrugerii unei părți din masa parenchimului renal. Fiecare din nefronii restanți funcționali vor primi o sarcină crescută din masa osmotică eliminată, care poate fi de 10—50 ori mai mare decît în mod normal. Creșterea FG per nefron, la nivelul nefronilor restanți, este în strînsă legătură și cu sporirea concentrării ureei în filtratul glomerular.

În afară de diureza osmotică, poliuria se datorește și scăderii reabsorbției apei la nivelul tubului distal și colector. Pierderea precoce a capacității de concentrare maximală a urinii, observată în unele nefropatii mai sus amintite, se datorește foarte probabil și alterărilor anatomice care modifică structura medularei renale, ca și distribuția FSR. Alterările structurilor care mențin gradientul cortico-medular (ansele Henle, *vasa recta,* leziunile epiteliului tubular colector, fibroza peritubulară) pot avea drept rezultat o reabsorbție deficitară a apei la nivelul tubului colector, în unele cazuri pierderile de apă luînd aspectul unui diabet insipid nefrogen secundar.

Excreția renală a sodiului. În fazele avansate, cînd distrugerea masei nefronice atinge 90%, rinichiul mai conservă capacitatea de a excreta sodiul. Acest fapt se datorește pierderii sodiului prin urină și reprezintă un element tipic al IRC cu diureză conservată. În condițiile scăderii FG, pentru a se putea menține echilibrul sodat are loc un proces de adaptare tubulară în sensul reducerii reabsorbției fracționale a Na^+ de către tubul renal și o creștere a ratei excreției urinare fracționale a Na^+ (FE_{Na}).

Variațiile FE_{Na} oscilează în limite foarte mari între subiectul normal și bolnavul cu IRC avansată. Dacă la un aport de Na^+ obișnuit de 120 mval/24 de ore la subiectul normal, FE_{Na} este de 0,5 p·100, în IRC în stadiul terminal FE_{Na} reprezintă 10—20 p·100.

La numeroși bolnavi cu IRC, balanța sodiului poate rămîne echilibrată pînă în stadiile avansate ale bolii, fapt ce explică lipsa edemelor. Echilibrul sodic poate deveni precar în stadiile terminale ale IRC sau în cazurile în care reabsorbția tubulară crește față de sodiul filtrat, deci printr-un dezechilibru glomerulo-tubular. În acest din urmă caz apar edemele. De obicei IRC se asociază cu retenția de Na și apă în caz de sindrom nefrotic și insuficiență cardiacă.

Diminuarea reabsorbției sodiului în IRC are loc, în primul rînd, la nivelul tubului proximal, deoarece în mod normal 70% din sodiul filtrat este reabsorbit la nivelul acestui segment. La reglarea finală a excreției sodate se pare că participă și segmentele mai distale și chiar tubul colector.

Mecanismele care determină diminuare reabsorbției sodiului în IRC nu sînt încă precizate. Există unele dovezi că în IRC reglarea reabsorbției tubulare a sodiului s-ar datora unui factor plasmatic natriuretic.

Ericker și colab. (9) au arătat că atunci cînd aportul de sodiu este menținut constant, în condițiile unei FG care diminuă în mod progresiv, are loc o retenție de Na trecătoare, pînă cînd nefronii restanți își măresc rata de excreție a sodiului, foarte probabil în urma creșterii activității hormonului natriuretic sau a intervenției unui factor umoral natriuretic. Acesta din urmă a fost identificat de autorii de mai sus atît în urină, cît și în serul animalelor uremice, ca și la subiecții cu IRC.

La marea majoritate a bolnavilor cu IRC, balanța sodiului este menținută pînă în stadiile terminale ale bolii, dacă aportul sodat nu este exagerat. La o categorie de bolnavi cu IRC, există o tendință de a se reține sodiul în cazul cînd aportul nu este limitat. La acești bolnavi, deși edemele pot fi absente, TA crește și se poate evidenția o augmentare a sodiului de schimb, a volumului lichidelor extracelulare, volumului plasmatic și a apei totale.

La altă categorie de bolnavi cu IRC avansată, deși aportul de sare este scăzut, se observă o incapacitate a rinichiului de a reduce natriureza. De obicei, pierderile de sare sînt discrete și trec de multe ori neobservate. În cazurile, de altfel rare, în care pierderea renală a sodiului devine accentuată, depășind aportul de Na, balanța sodiului devine intens negativă. În cazul cînd pierderile nu sînt compensate, se instalează „sindromul pierderii de sare“, caracterizat prin scădere în greutate, hipotensiune, hiponatremie, deshidratare extracelulară și scăderea FG, fapt ce contribuie la agravarea IRC. Adesea se asociază o stare de acidoză prin pierderea bicarbonaților și hiperpotasemie, datorită atît reducerii FG, cît și a acidozei. Toate aceste tulburări pot simula o insuficiență renală acută. De obicei, „sindromul pierderii de sare“ se observă la bolnavii cu IRC moderată, normotensivi, suferind de PNC, polikistoză renală și mai rar de GNC.

Mecanismele care produc, la unii bolnavi, sindromul pierderii de sare nu sînt încă precizate. Nu trebuie, însă, neglijat faptul că leziunile tubulare întîlnite la acești bolnavi limitează reabsorbția tubulară.

3. *Tulburările în excreția potasiului.* În IRC cu diureză conservată, potasemia se menține în limite normale, excreția potasiului nefiind tulburată, chiar cînd există o diminuare accentuată a FG. Menținerea echilibrului potasic al organismului în IRC avansată se datorește creșterii excreției fracționale urinare a K^+ (FE_{K^+}) prin secreție tubulară.

Menținerea unui nivel normal al K^+ în IRC nu are o explicație clară. S-a sugerat intervenția a numeroase mecanisme, dar datele din literatură sînt contradictorii.

— *Hiperpotasemia* se poate observa în stadiile avansate ale IRC, în cazurile în care diureza scade sub 1 l/24 de ore, precum și în stările de acidoză și hipercatabolism (infecție, febră etc.). O scădere a pH-ului sanguin cu 0,1 duce la o creștere a potasemiei între 0,4—1,2 mval/l, în timp ce o distrucție de aproximativ 100 mg din masa musculară eliberează în medie 10 mval de K^+. Hiperpotasemia se mai observă după o hemoliză accentuată, administrarea de diuretice care economisesc potasiu (spironolactonă, triamteren, amiloid), asociate cu administrarea în exces a sărurilor de K^+, precum și în cazul unui aport alimentar bogat în potasiu.

Simptomele hiperpotasemiei nu sînt caracteristice; pacienții acuză frecvent parestezii la nivelul extremităților și regiunii bucale. Modificările electrocardiografice apar numai la valori ridicate ale K^+ seric, de exemplu 6,5—7,4 mval/l (T înalt și ascuțit, QRS lărgit). Cînd concentrația potasiului seric crește între 7—12 mval/l se instalează stopul cardiac. Trebuie remarcat că hiperpotasemia din IRC prezintă o toleranță relativ mai mare decît cea din IRA, probabil datorită unei capacități de adaptare a organismului.

— *Hipopotasemia* este o eventualitate mai rară în IRC și se datorește tulburărilor digestive care duc la pierdere de K^+ sau este iatrogenă, în urma tratamentului cu diuretice, laxative, administrării abuzive de glucoză sau aportului excesiv de alcaline.

În caz de HTA malignă, hipopotasemia poate fi secundară hiperaldosteronismului. De asemenea, ea se poate observa și după uretero-sigmoidostomie.

Clinic, hipopotasemia se manifestă prin oboseală, adinamie, astenie musculară, areflexie, uneori paralizii flasce cu caracter trecător, greață și vărsături. ECG prezintă modificări caracteristice: alungirea QT, depresiunea undei T, ST subdenivelat și apariția undei U.

4. *Acidoza metabolică.* Acidoza din IRC este o acidoză metabolică și apare, în mod obișnuit, în stadiile avansate ale nefropatiilor cronice destructive, în faza în care FG scade <25 ml/min. Numai în cursul unor nefropatii tubulo-interstițiale cronice acidoza se poate manifesta precoce.

Semnele acidozei din IRC pot fi evidențiate prin explorările biologice, manifestările clinice instalîndu-se tardiv. Pe plan biologic acidoza din IRC se caracterizează prin: scăderea bicarbonaților plasmatici între 15—20 mval/l, diminuarea sensibilă a pH-ului sanguin sub 7,36, scăderea pCO_2 la valori de 30—22 mmHg, consecință a hiperventilației, și o cloremie normală sau scăzută. Există o retenție a fosfaților și sulfaților.

Principalii factori răspunzători de acidoza metabolică din IRC sînt: a) insuficiența funcției tubulare de excreție a amoniacului și b) tulburarea reabsorbției bicarbonaților urinari.

a) În IRC excreția urinară a amoniacului este extrem de redusă în comparație cu subiectul normal, iar capacitatea de creștere a amoniuriei prin supraîncărcarea cu clorură de amoniu rămîne limitată. Această tulburare explică lipsa acidifierii urinare cu toată prezența acidozei plasmatice.

Reducerea amoniuriei din IRC se datorește atît diminuării populației nefronice capabile de a produce amoniacul plecînd de la glutamină, cît și diminuării debitului sanguin renal care furnizează rinichiului un aport insuficient de NH_4^+.

În cursul IRC, producția de NH_4^+, raportată la debitul FG, crește în comparație cu subiectul normal, fapt ce dovedește că nu există o tulburare a amoniogenezei, ci o diminuare a masei tubulare capabile de a produce amoniacul. Producția per nefron mărită indică existența unui fenomen de adaptare, foarte probabil în urma stimulării utilizării glutaminei și producției de NH_3—NH_4, în urma acidozei metabolice (62).

b) Un alt mecanism implicat în producerea acidozei renale pare a fi datorit unei anomalii în reabsorbția bicarbonaților la nivelul tubului proximal (60). Pierderea bicarbonaților prin urină se poate evidenția în cazul cînd concentrația de bicarbonat plasmatic este readusă la valorile normale.

Defectul în reabsorbţia bicarbonaţilor nu intervine în geneza acidozei din IRC decît la unii pacienţi. Pierderea masivă a bicarbonaţilor se datoreşte de obicei sindromului de acidoză tubulară proximală, în care pH-ul urinar este în general crescut.

În cazurile în care se observă o pierdere a bicarbonaţilor, s-a sugerat intervenţia unor mecanisme diverse. Unul din acestea pare a fi consecinţa numărului redus de nefroni funcţionali, fapt care duce şi la reducerea reabsorbţiei sodiului. Un alt mecanism poate fi datorat şi hiperparatiroidismului (50), deoarece administrarea de parathormon atît la om, cît şi la animal creşte excreţia urinară a bicarbonaţilor, prin scăderea reabsorbţiei proximale. Nu există însă un acord general cu privire la rolul hiperparatiroidismului în geneza acidozei renale.

Excreţia acidităţii titrabile s-a constatat a fi normală sau uşor redusă în cursul IRC. Aportul de fosfaţi creşte aciditatea titrabilă la bolnavii cu uremie, la fel ca la subiectul normal.

5. *Tulburările cardio-vasculare*. Complicaţiile cardio-vasculare întîlnite în IRC sînt: HTA, insuficienţa cardiacă, pericardita, precum şi leziunile arteriale coronariene, cerebrale şi ale membrelor. Se insistă asupra faptului că la bolnavii supuşi tratamentului prin hemodializă cronică, bolile sistemului cardio-vascular reprezintă o cauză majoră de exitus.

Astfel, mortalitatea în S.U.A. în 1972 prin boli cardio-vasculare a fost 46,9—48,2% la pacienţii uremici supuşi hemodializei, cu o vîrstă medie între 40—43 de ani, în timp ce la populaţia generală între vîrsta de 25—45 de ani, incidenţa deceselor prin aceleaşi afecţiuni n-a depăşit 13,6% (40).

HTA. HTA se asociază în mod frecvent cu IRC, însă în marea majoritate a cazurilor este prezentă înainte de apariţia decompensării renale, fiind secundară nefropatiei cronice care evoluează către IRC.

Cele mai frecvente nefropatii care se însoţesc de HTA sînt GNC şi PNC; alte boli ce pot fi asociate cu HTA sînt: nefroangioscleroza, nefropatia diabetică, nefropatia lupică, polikistoza renală, poliarterita nodoasă ş.a. Hipertensiunea malignă poate declanşa la orice vîrstă decompensarea renală.

Datele statistice arată că peste 80% din bolnavii cu IRC în stadiu avansat prezintă HTA, care în 20% se manifestă sub forma tabloului clinic al unei HTA accelerate (41).

Un număr redus de bolnavi cu IRC (11,4%) (12) pot prezenta o TA normală. Este foarte probabil că, la această categorie de bolnavi, etiologia IRC se datoreşte unei nefropatii interstiţiale sau obstructive însoţite de leziuni tubulare care duc la o excreţie crescută a sodiului.

Mecanismul patogenic al HTA asociată cu IRC nu este complet elucidat, deşi s-au efectuat investigaţii experimentale şi clinice extensive. Din studiile efectuate pînă în prezent, rezultă că în HTA din stadiul terminal al IRC mecanismele care par a avea rolul cel mai important sînt reprezentate de tulburările în homeostazia apei şi balanţei sodiului, ca şi a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (19).

În favoarea relaţiei strînse dintre tulburările privind homeostazia sodiului şi HTA din IRC pledează unele cercetări experimentale care au reuşit ca prin nefrectomie subtotală să producă un model în mare măsură asemănător cu IRC de la om. La acest model experimental administrarea soluțiilor saline este urmată de creșterea volumului sanguin, a debitului cardiac și de apariția HTA, tulburări datorite alterării homeostaziei sodiului. În asemenea circumstanțe, HTA reprezintă o consecință a tulburărilor hemodinamice, favorizînd eliminarea unei cantități crescute de sodiu (30).

Studiile efectuate la om (14) au confirmat corelația pozitivă dintre expansiunea lichidelor extracelulare și a apei totale din organism, creșterea sodiului de schimb și nivelul TA. Observațiile la bolnavii supuși nefrectomiei bilaterale arată că TA este extrem de sensibilă la administrarea de sare și apă (54).

Cu privire la sistemul renină-angiotensină, unele date raportate în literatură arată că HTA din IRC se poate însoți de o reninemie normală, în timp ce unii bolnavi cu TA normală pot prezenta un nivel plasmatic crescut al reninei (12). Trebuie subliniat însă faptul că la bolnavii cu IRC și HTA severă, renina plasmatică, angiotensina II și aldosteronul sînt frecvent crescute. Nefrectomia bilaterală a demonstrat că sistemul presor renal joacă un rol esențial la bolnavii cu HTA severă și IRC, deoarece activitatea reninei plasmatice și angiotensinei I și II descresc rapid, iar un număr important de pacienți devin normotensivi (35).

Aplicarea hemodializei la bolnavii cu IRC terminală și HTA a demonstrat că la majoritatea pacienților cu HTA moderată aceasta poate fi controlată, în timp ce la o categorie mai redusă de bolnavi cu HTA severă, dializa este ineficace asupra HTA (68).

HTA care poate fi controlată prin dializa iterativă dovedește că scăderea HTA se datorește îndepărtării excesului de apă și de sodiu. La această categorie de bolnavi debitul cardiac este frecvent mărit, iar rezistența periferică normală ori moderat crescută.

HTA la care dializa este ineficace, chiar cînd balanța lichidelor și sodiului este normalizată sau scăzută sub normal, se observă la pacienții la care volumul fluidelor extracelulare și plasmatice, ca și sodiul de schimb nu sînt obișnuit crescute. La acești bolnavi debitul cardiac prezintă valori normale, iar rezistența periferică este mult mărită. Determinarea reninei plasmatice, angiotensinei I și II, ca și a aldosteronului, prezintă valori crescute.

Toate aceste observații sugerează existența a două tipuri de HTA în IRC terminală: a) majoritatea bolnavilor cu HTA moderată prezintă renina normală sau scăzută și o creștere a volumului lichidelor extracelulare, categorie denumită și HTA dependentă de creșterea volumului plasmatic *(volume dependent)* și b) un număr mai redus de cazuri, la care nivelul reninei se găsește ridicat, iar HTA severă nu poate fi normalizată decît prin nefrectomie bilaterală, dovadă că HTA este dependentă de producția de renină, motiv pentru care a fost denumită HTA *renin dependent*.

Nu se poate afirma cu siguranță că HTA din IRC terminală poate fi încadrată numai în formele menționate mai sus, deoarece nu este exclus să fie implicați și alți factori care reglează TA în acest caz.

S-a observat că în HTA din IRC terminală sistemul simpatic poate avea un rol de factor aditiv. Lilley și colab. (43) au găsit o corelație între nivelul presiunii arteriale și activitatea plasmatică a dopamin-beta-hidroxilazei (DBH). DBH crește la pacienții cu HTA severă, în schimb HTA scade mai intens după hemodializă la această categorie de bolnavi.

Insuficiența cardiacă congestivă. În stadiile avansate ale IRC pot apare tulburări ale funcției miocardului care generează o insuficiență cardiacă globală sau o insuficiență ventriculară stîngă. La numeroși pacienți cordul este global mărit, nevoile de oxigen ale miocardului crescute și presiunea diastolică în ventriculul stîng ridicată (13).

Tulburările funcției miocardului pot fi consecința HTA, leziunilor coronariene și anemiei severe, aceasta din urmă însoțindu-se și de creșterea debitului cardiac. În unele cazuri pot fi implicate și leziuni endocardice, ale unor boli de colagen sau amiloidoza. Un alt factor implicat în patogenia insuficienței cardiace este hipervolemia provocată iatrogen, prin administrarea unor cantități mari de lichide cu scopul de a crește diureza.

La bolnavii supuși hemodializei cronice, în afară de cardiopatia ischemică, au fost observate și semne clinice de miocardiopatii fără o cauză aparentă.

Pericardita reprezintă o complicație frecventă în cursul uremiei. Incidența pericarditei în uremia cronică este de aproximativ 40—51% (69). Ea implică un prognostic grav, deoarece fără un tratament adecvat exitusul are loc în 1—2 săptămîni.

La bolnavii dializați cronic, pericardita se observă mult mai frecvent chiar în primele luni de tratament, atingînd o incidență de pînă la 72% (46).

Pericardita se manifestă prin dureri precordiale, dispnee, febră, uneori semnul Kussmaul (puls paradoxal), dar poate fi și asimptomatică.

Examenul fizic decelează frecătura pericardică, iar pe ECG se observă semnele caracteristice. Diagnosticul poate fi precizat și cu ajutorul examenului radiologic și ecocardiografic.

Revărsatul pericardic poate fi sero-fibrinos sau hemoragic. Acesta din urmă se observă mai frecvent la pacienții supuși hemodializei.

Complicațiile majore ale pericarditei sînt tamponada inimii și, mai rar, pericardita constrictivă cronică.

Angorul de efort se poate observa frecvent la pacienții cu IRC în vîrstă de 45—50 de ani, înainte de aplicarea hemodializei. Leziunile arterelor coronare reprezintă, ca și HTA, un factor principal de risc la bolnavii uremici, asemănător celui observat la bolnavii neuremici.

Accidentele vasculare cerebrale reprezintă o cauză importantă de mortalitate în IRC tratată sau nu prin hemodializă.

Leziunile arterelor periferice ale membrelor, ca și leziunile vasculare în general, apar în urma calcificărilor vasculare favorizate de tulburările în metabolismul fosfo-calcic și hiperparatiroidismului secundar. Aceste leziuni pot duce la consecințe ischemice dramatice.

6. *Anemia și tulburările hemoragipare.* IRC se însoțește frecvent de anemie, precum și de alte tulburări hematologice.

Anemia se situează pe primul plan, fiind de obicei de tip normocrom și normocitar. Asocierea cu o reticulocitoză scăzută denotă caracterul ei negenerativ. Nu se poate stabili o corelație între intensitatea anemiei și gradul IRC, deoarece la grade de IRC identice variațiile anemiei sînt extrem de mari, de la un bolnav la altul.

Se consideră că anemia din IRC se datorește asocierii mai multor mecanisme: a) insuficienței medulare, b) hemolizei, c) pierderilor de sînge, d) tulburărilor în utilizarea fierului, e) hiperparatiroidismului secundar.

a) *Insuficiența medulară* se evidențiază prin diminuarea eritropoezei medulare. În IRC după o hemoragie rapidă, spre deosebire de subiectul normal, hematocritul rămîne scăzut, iar numărul reticulocitelor nu crește, măduva fiind incapabilă de a crește producția eritrocitară pentru a compensa pierderile.

Unul din factorii principali care diminuează eritropoeza medulară în IRC se datorește unui deficit de eritropoetină numit și *erythropoiesis stimulating factor* (ESF). Acest factor sau hormon este produs de rinichi sau influențat în cea mai mare măsură de țesutul renal. Deși mecanismul de producere a eritropoetinei nu este clar lămurit, cercetările privind cantitatea de eritropoetină în bolile renale însoțite de anemie pledează în favoarea rolului major al acestui factor în producerea anemiei din IRC (52). La un subiect cu rinichii sănătoși, cantitatea de eritropoetină este crescută în timp ce la un subiect binefrectomizat eritropoetina este absentă.

b) *Hemoliza.* În IRC, eritrocitele eliberate în circulație, deși sînt morfologic normale, au o durată de viață mai redusă, datorită hiperhemolizei. Această hemoliză crescută nu se însoțește de o creștere a bilirubinei plasmatice. Hemoliza din IRC a fost evidențiată prin marcarea hematiilor cu Cr^{51}. La bolnavii cu IRC, timpul de înjumătățire s-a dovedit a fi mai scurt în comparație cu subiecții normali (34).

Hematiile recoltate de la un uremic au însă un timp de viață normal atunci cînd sînt transfuzate la un individ sănătos.

Creșterea lizei hematiilor are loc intravascular și se datorește, foarte probabil, unor metaboliți toxici prezenți în plasma uremicilor.

c) *Pierderile de sînge* au loc frecvent la bolnavii cu IRC avansată. Există o tendință către echimoze după traumatisme minime și uneori în afara oricărui traumatism. Pot apărea: sindroame hemoragipare, hemoragii digestive, în urma unui ulcer gastro-duodenal, unei gastrite, ori din altă regiune a tubului digestiv; hemoragii urinare; hemoragii la nivelul sistemului nervos central și menoragii.

Rolul principal al tulburărilor de coagulare și manifestărilor hemoragipare este atribuit unor anomalii funcționale trombocitare (64). Aceste anomalii pot fi evidențiate prin alterarea unor teste privind coagularea: alungirea timpului de coagulare, diminuarea agregării plachetare induse prin colagen, tulburarea funcțională a factorului 3 plachetar, care în mod normal are rolul de a transforma protrombina în trombină (44). S-a observat că tulburările de hemostază din cursul IRC avansate dispar după hemodializă, ceea ce sugerează că aceste tulburări sînt legate de anumiți factori plasmatici dializabili. Se presupune că metaboliții toxici care produc alterațiile plachetare sînt: acidul guanidinosuccinic, fenolul și acizii hidroxifenolacetici.

d) *Tulburarea în utilizarea fierului* reprezintă un alt factor care duce la diminuarea eritropoiezei medulare. Datele obținute prin utilizarea fierului radioactiv au arătat că atît reînnoirea plasmatică, cît și încorporarea în eritrocite a fierului este diminuată în IRC. Perioada necesară ca 50%

din fierul radioactiv injectat să reapară în eritrocitele din sîngele circulant este mult mai prelungită în comparație cu subiectul normal, fapt ce dovedește o întîrziere în maturația eritrocitelor la nivelul măduvei (1). Pe de altă parte s-a pus în evidență și o disfuncție a sistemului reticuloendotelial în IRC, ducînd la anomalii în metabolismul fierului. Cantitatea de fier necesară eritropoiezei medulare este redusă, datorită fixării în cantitate anormală a fierului de către sistemul reticulo-endotelial.

e) *Hiperparatiroidismul secundar*. Deși hiperparatiroidismul nu pare să joace un rol principal în producerea anemiei, fibroza marcată de la nivelul măduvei eritropoietice în cazul unui hiperparatiroidism sever, poate contribui la accentuarea anemiei. S-a observat la bolnavii uremici (72) că după paratiroidectomia subtotală are loc o creștere semnificativă a hematocritului, hematiilor și hemoglobinei.

Factorii compensatori ai anemiei. Accentuarea progresivă a anemiei în IRC avansată se însoțește de scăderea Hb plasmatice și, deci, de diminuarea oxigenării tisulare. Reducerea afinității Hb pentru oxigen în IRC se datorește unei creșteri intraeritrocitare a unui important metabolit cu rol în glicoliza hematiilor — 2,3-difosfogliceratul (66).

Pentru a compensa anemia din IRC, organismul intervine prin două mecanisme: creșterea debitului cardiac și eliberarea unei cantități crescute de O_2 din Hb în țesuturi, prin deplasarea spre dreapta a curbei de disociație a Hb (4).

Cînd se instalează starea de acidoză, aceasta anulează efectul asupra curbei de disociație a Hb, inversînd-o, și duce la suprimarea acestui mecanism compensator.

7. *Tulburările în metabolismul fosfo-calcic și complicațiile osoase*. În urma scăderii FG din IRC apar: a) tulburări ale metabolismului fosfocalcic și b) leziuni osoase cunoscute sub numele de osteodistrofie renală.

a) Anomaliile caracteristice metabolismului fosfo-calcic din IRC sînt următoarele: hiperfosfatemia, hipocalcemia, creșterea plasmatică a PTH-ului imunoreactiv, tulburarea metabolismului vitaminei D și absorbția defectuoasă a calciului la nivelul intestinului.

b) În cadrul osteodistrofiei renale sînt cuprinse leziunile de: osteită fibroasă, osteomalacie și mai rar de osteoscleroză sau osteoporoză. În unele cazuri se asociază și calcificări la nivelul vaselor și țesuturilor moi.

A. Fiziopatologia anomaliilor fosfo-calcice și leziunilor osoase. Deși mecanismele răspunzătoare de tulburările metabolismului fosfo-calcic și de apariția leziunilor osoase nu sînt complet elucidate, în ultimii ani s-au acumulat numeroase date care au avut drept rezultat o interpretare mai corectă a acestor tulburări.

Se admite că atît în tulburările metabolismului mineral, cît și în dezvoltarea leziunilor osoase din IRC sînt implicate două mecanisme principale: tulburarea metabolismului vitaminei D și hipersecreția hormonului paratiroidian.

Tulburarea metabolismului vitaminei D. Pentru a deveni active biologic vitaminele D_2 și D_3 sînt transformate de ficat în 25-hidroxivitamina D ($25-(OH)D_3$) și de rinichi în 1,25-dihidroxivitamina D ($1,25(OH)_2 D_3$) și 24,25-dihidroxivitamina D ($24,25(OH)_2D_3$) sub influența unor enzime (1-alfa-hidroxilază și 24-hidroxilază) (24) (fig. 26.3).

Metabolitul activ al vitaminei D_3 asupra căruia există mai multe cunoștințe este reprezentat de $1,25(OH)_2D_3$. Rolul principal al acestuia, care reprezintă forma hormonală a vitaminei D_3, constă în creșterea absorbției intestinale a calciului și fosforului și eliberarea calciului osos.

În cursul IRC, concentrația plasmatică a $1,25(OH)_2D_3$ scade cînd Cl_{cr} este sub 40—30 ml/min. Diminuarea $1,25(OH)_2D_3$ se datorește distrugerii populației nefronice, care scade astfel sinteza de către rinichi a formei active de vitamină D; totodată ea este în legătură și cu prezența hiperfosforemiei și acidozei metabolice.

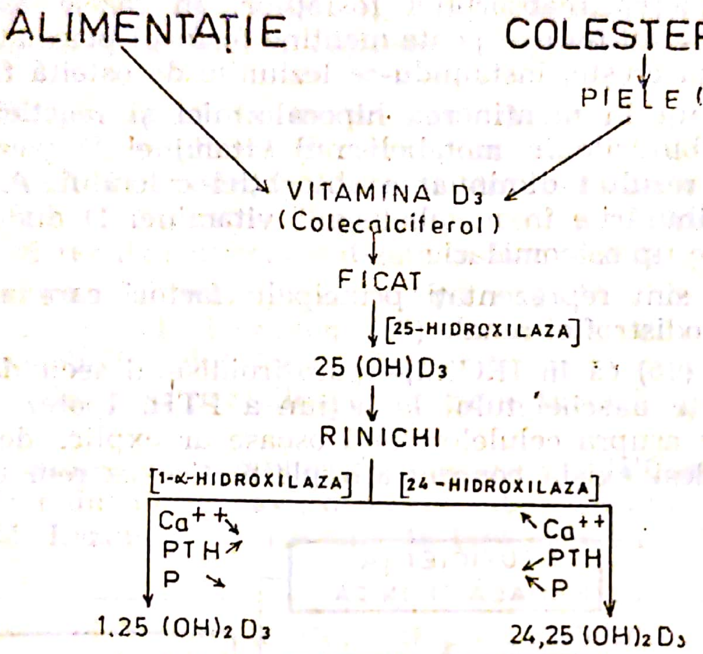


Fig. 26.3. Reprezentarea schematică a metabolismului vitaminei D_3 (24).

S-a constatat că scăderea $1,25(OH)_2D_3$, ale cărei consecințe se manifestă atît prin diminuarea absorbției intestinale a calciului, cît și a osteolizei osteocitare, reprezintă unul din factorii care întrețin hipocalcemia și declanșarea reacției paratiroidiene secundare, dar mai cu seamă duce la apariția leziunilor osoase de tip osteomalacic.

Rolul pe care îl are $24,25(OH)_2D_3$ este încă neprecizat.

Hiperparatiroidismul secundar. În cursul evoluției IRC se poate evidenția în plasmă un exces de hormon paratiroidian (PTH). Deși există discuții cu privire la mecanismele implicate în apariția și menținerea hipersecreției de PTH din IRC se admite că această tulburare reprezintă factorul principal în dezvoltarea osteitei fibroase.

Stimulii care reglează secreția de PTH sînt reprezentați de calciul plasmatic, calciul ionizat și metaboliții vitaminei D (20). PTH-ul acționează asupra două organe țintă: rinichiul și osul. La nivelul rinichiului crește reabsorbția tubulară a calciului și diminuă reabsorbția calciului osos.

Mecanismele răspunzătoare de activitatea crescută paratiroidiană din IRC nu sînt încă total elucidate.

Bricker, Slatopolski și colab. (10) consideră că retenția fosfaților secundară scăderii FG joacă rolul determinant în geneza hiperparatiroidismului secundar. Creșterea fosforului seric se însoțește de scăderea calcemiei totale și ionizate care stimulează secreția de PTH. Hiperfosfatemia duce prin inhibarea metabolizării vitaminei D_3 în rinichi la o scădere a reabsorbției intestinale de calciu, provocînd un hiperparatiroidism secundar. În IRC moderată creșterea PTH-ului duce la normalizarea fosforemiei prin scăderea reabsorbției fosfaților. În fazele avansate ale IRC creșterea PTH-ului nu mai poate menține fosforul plasmatic în limite normale, fosforemia crește, instalîndu-se leziunile de osteită fibroasă.

Un rol important în menținerea hipocalcemiei și reacției paratiroidiene îl joacă tulburările în metabolismul vitaminei D (vezi pag. 36), care vor avea ca rezultat diminuarea absorbției calciului. Așa cum s-a mai menționat tulburările în metabolismul vitaminei D duc la apariția leziunilor osoase de tip osteomalacic.

În figura 26.4 sînt reprezentați principalii factori care ar interveni în patogeneza osteodistrofiei renale (63).

Unii consideră (48) că în IRC hiperparatiroidismul secundar s-ar datora unei rezistențe a scheletului la acțiunea PTH. Ipoteza rezistenței PTH imunoreactiv asupra celulelor-țintă osoase ar explica de ce la unii bolnavi cu IRC, deși există concentrații plasmatice extrem de mari de PTH imunoreactiv, intensitatea modificărilor biologice (privind calcemia), radiologice și histologice osoase sînt reduse, în comparație cu alterațiile observate în hiperparatiroidismul primar.

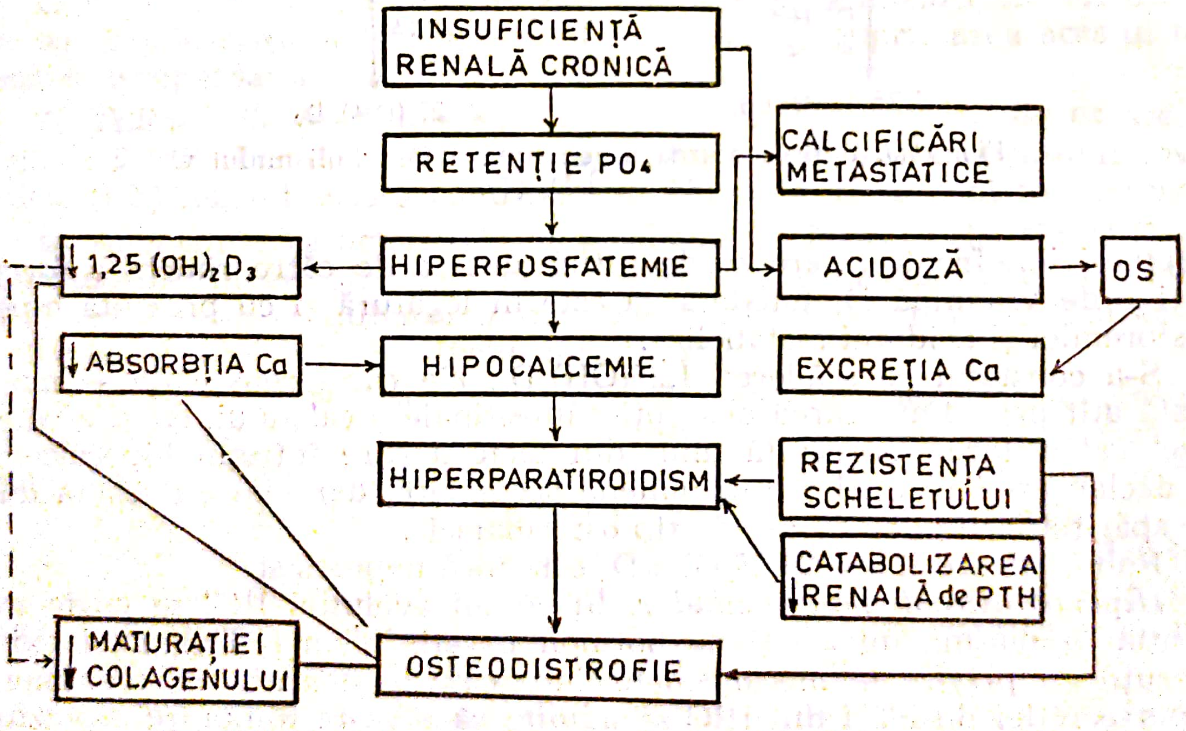

INSUFICIENȚĂ RENALĂ CRONICĂ
RETENȚIE PO_4
CALCIFICĂRI METASTATICE
↓ $1,25 (OH)_2D_3$
HIPERFOSFATEMIE
ACIDOZĂ
OS
↓ ABSORBȚIA Ca
HIPOCALCEMIE
EXCREȚIA Ca
HIPERPARATIROIDISM
REZISTENȚA SCHELETULUI
CATABOLIZAREA ↓ RENALĂ de PTH
↓ MATURAȚIEI COLAGENULUI
OSTEODISTROFIE

Fig. 26.4. Mecanismul patogenic al osteodistrofiei renale (63).

Rezistența scheletului față de PTH ar explica menținerea permanentă a hipocalcemiei și, deci, stimularea continuă a secreției paratiroidiene. În IRC avansată se observă numai rareori creșterea calciului plasmatic.

Aceste cazuri se însoţesc de valori extrem de mari ale PTH. În asemenea circumstanţe se vorbeşte de un hiperparatiroidism „autonom" sau terţiar.

Creşterea excesivă a PTH nu se datoreşte numai unei producţii mărite, ci şi diminuării degradării hormonului în urma distrugerii parenchimului renal funcţional. Cercetările experimentale au dovedit că *clearance*-ul PTH scade intens în IRC (32).

O altă ipoteză atribuie PTH rolul de toxină uremică (48). Acţiunea nocivă a PTH se manifestă prin calcifierea şi necroza ţesuturilor moi, ca şi prin tulburările la nivelul sistemului nervos central care apar în cursul IRC.

S-a emis ipoteza că în mecanismul fiziopatologic al osteodistrofiei renale ar putea fi implicată şi calcitonina. Datele cu privire la raportul între calcitonină şi osteodistrofia renală sînt încă obscure.

Principalele mecanisme fiziopatologice incriminate în producerea osteodistrofiei renale sînt schematizate în figura 26.5.

B. Aspectele clinice, explorările metabolismului fosfo-calcic şi leziunilor osoase din cursul IRC. Alterările metabolismului fosfo-calcic şi leziunile osoase din cursul IRC au expresie clinică şi paraclinică (examene biologice, radiologice şi histologice).

Semnele clinice ale complicaţiilor osoase din IRC se manifestă numai la un număr redus de bolnavi, deoarece osteodistrofia renală rămîne mult timp latentă. Leziunile osoase sînt de fapt constante, însă nu pot fi de-

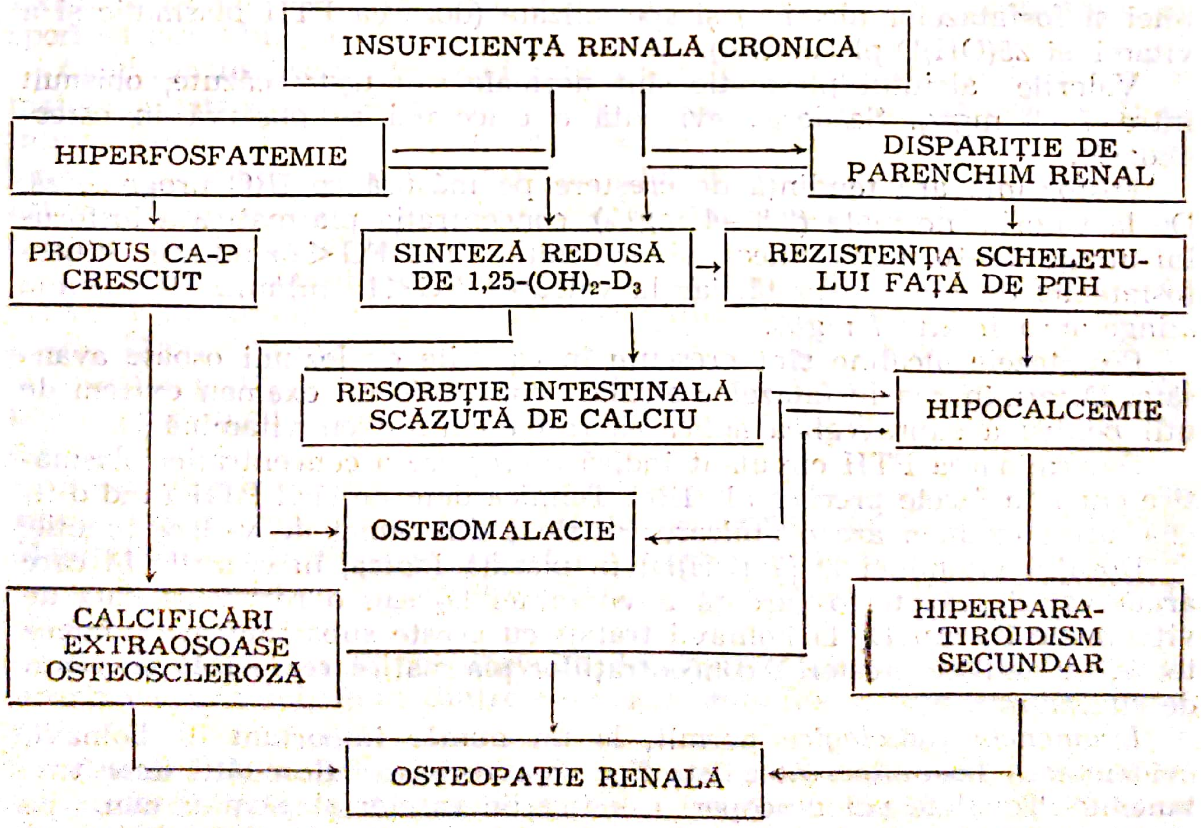

INSUFICIENŢA RENALĂ CRONICĂ
HIPERFOSFATEMIE
DISPARIŢIE DE PARENCHIM RENAL
PRODUS CA-P CRESCUT
SINTEZĂ REDUSĂ DE 1,25-(OH)$_2$-D$_3$
REZISTENŢA SCHELETULUI FAŢĂ DE PTH
RESORBŢIE INTESTINALĂ SCĂZUTĂ DE CALCIU
HIPOCALCEMIE
OSTEOMALACIE
CALCIFICĂRI EXTRAOSOASE OSTEOSCLEROZĂ
HIPERPARATIROIDISM SECUNDAR
OSTEOPATIE RENALĂ

Fig. 26.5. Mecanismele fiziopatologice principale în constituirea osteopatiei renale (Ringe, *Med. Klinik*, 1982, 77, 48).

monstrate decît prin examenul radiologic și, într-un stadiu mai precoce, prin examenul histologic.

Manifestările clinice ale osteodistrofiei renale par să se observe mai frecvent la copiii în creștere și în IRC cu evoluție îndelungată, după mai mulți ani de tratament prin hemodializă cronică. În primul rînd, semnele clinice apar mai cu seamă în osteomalacia însoțită de hiperparatiroidism și apoi în osteoporoză. În osteita fibroasă, simptomele osoase se observă rar, iar în osteoscleroză sînt absente.

În tabelul de mai jos sînt menționate manifestările clinice care ar putea fi puse în legătură cu osteodistrofia renală și hiperparatiroidismul secundar (39):

Dureri osoase
Fracturi
Deformații ale scheletului
Slăbire musculară (proximală)
Întîrziere în creștere
Prurit
Pseudogută
Tulburări de conducere cardiacă

Periatrită acută
Rupturi spontane tendinoase
Ulcerații ale pielii
Calcificări ale țesuturilor moi

Anemie și pancitopenie
Neuropatie
Hipertensiune arterială
Impotență și disfuncție sexuală

Examenele biologice care explorează metabolismul fosfo-calcic pot fi împărțite în două categorii: rutiniere (determinarea calcemiei, fosforemiei și fosfatazelor alcaline) și specializate (dozarea PTH plasmatic și a vitaminei 25(OH)D plasmatice).

Valorile calciului plasmatic sînt normale sau ușor scăzute, obișnuit între 7—9 mg%. Scăderea evidentă a calcemiei se observă în osteomalacie.

Fosforemia are tendință de creștere pe măsură ce IRC progresează. De la valorile normale (2,8—4 mg%), concentrația plasmatică a fosforului atinge 5—10 mg%, uneori și mai mult. Cînd FG<25 ml/min, hiperfosfatemia devine constantă, iar la valoarea FG<15 ml/min, fosfatemia atinge aproximativ 7 mg%.

Fosfatazele alcaline sînt crescute în cazurile cu leziuni osoase avansate. Determinarea fosfatazelor alcaline constituie un examen extrem de util pentru a supraveghea aplicarea tratamentului cu vitamină D.

Determinarea PTH circulant indică o creștere a concentrației plasmatice chiar în fazele precoce ale IRC. Tehnica determinării PTH fiind dificilă, acest examen are o aplicare restrînsă din punct de vedere practic.

Dozajul vitaminei D [25(OH)D] în plasmă indică, în cazurile în care arată valori scăzute, o carență a vitaminei D_3 sau o rezistență față de vitaminele D_2 sau D_3 la bolnavii tratați cu aceste substanțe medicamentoase, în timp ce creșterea concentrațiilor plasmatice reprezintă un semn de supradozaj.

Examenele radiologice permit, la un număr important de bolnavi, evidențierea leziunilor osteodistrofice și aprecierea eficacității unor tratamente. Totodată pot descoperi calcificările vaselor și părților moi.

Pentru diagnosticul radiologic al leziunilor de la nivelul scheletului se recomandă efectuarea de radiografii ale falangelor și oaselor metacarpului, regiunii acromio-claviculare, bazinului, extremității superioare a femurului și craniului din profil.

Modificările radiologice cele mai precoce par a fi datorate hiperparatiroidismului. Primul semn radiologic constă dintr-o eroziune subperiostală a extremității distale a falangelor. Într-un stadiu mai avansat, eroziunile interesează și fața laterală a falangelor.

Leziunile de tip osteomalacic se caracterizează prin prezența zonelor Looser-Milkman, bilaterale și simetrice, situate la nivelul ramurilor ischio-pubiene, articulațiilor sacro-iliace, colului femural, marginii externe a omoplatului și coastelor inferioare. Aceste zone sau striuri prezintă aspectul unor benzi clare, limitate de două lame mai dense de osteoscleroză.

Osteoscleroza se observă la nivelul corpurilor vertebrelor lombare sub aspectul unor benzi dense orizontale de osteoscleroză, alternînd cu benzi osoase mai puțin dense.

Osteoporoza este dificil de diagnosticat din punct de vedere radiologic, deoarece se bazează pe evaluarea densității osoase. De obicei, se recomandă măsurarea grosimii corticalei falangei proximale, precum și a celui de-al doilea metacarpian.

Leziunile histologice în hiperparatiroidism se caracterizează prin creșterea activității osteoclastice, însoțită de accentuarea resorbției osoase și dezvoltarea de țesut fibros.

Leziunile de osteomalacie se manifestă printr-o creștere a suprafeței și volumului țesutului osteoid, consecința unui defect de mineralizare. Există o relație negativă între diminuarea frontului de mineralizare și sporirea țesutului osteoid.

Calcificările țesuturilor moi reprezintă foarte probabil o complicație majoră a osteodistrofiei renale. Această complicație se observă rar înainte ca bolnavul să fie supus hemodializei cronice. Ea constă în precipitarea de fosfat de calciu la nivelul arterelor, ochiului, țesuturilor periarticulare, pielii, țesutului celular subcutanat și unor viscere: inimă, plămîn, stomac și rinichi (55).

Calcificările vasculare se observă la nivelul aortei și ramurilor sale, arterelor membrelor și pelvisului, evidențiindu-se ușor pe clișeul radiografic. Depunerea de calciu are loc în tunica medie. Rareori s-a semnalat și apariția gangrenei. La nivelul ochiului, calcificarea interesează corneea și conjunctiva, ducînd la o inflamație a conjunctivei denumită *red eye syndrome*.

Țesuturile periarticulare, în special la nivelul umărului și mîinii, prezintă leziuni provocate prin depunerea cristalelor de hidroxiapatită. Manifestările articulare se traduc prin dureri și tumefacții, în care este prezentă o cantitate de lichid ce conține microcristale de hidroxiapatită, acid uric și calciu.

La nivelul pielii se pot dezvolta depuneri calcice în derm, ducînd la apariția pruritului, unul dintre cele mai chinuitoare simptome ale uremiei.

Calcificările pulmonare se caracterizează prin depunerea calciului în septurile alveolare și în tunica medie a vaselor pulmonare, asociindu-se cu diferite grade de fibroză și îngroșarea septală. Pacienții cu calcificări pulmonare severe prezintă și disfuncție respiratorie.

Calcificarea cardiacă se poate evidenţia la necropsie prin prezenţa depozitelor de calciu în nodul sino-atrial, atrio-ventricular sau interventricular. Depozitarea calciului în jurul fibrelor miocardice duce la degenerarea şi necroza acestora. De asemenea, calciul se depune şi în pereţii vaselor mici.

Prezenţa calcificărilor la nivelul fasciculului His se poate manifesta prin bloc atrio-ventricular. S-a semnalat şi apariţia insuficienţei cardiace congestive rezistentă la tratament sau moartea subită (65).

Slăbirea musculară, de cele mai adesea ori, interesează musculatura proximală. Ea reprezintă un simptom chinuitor pentru pacienţii uremici. Biopsia musculară indică modificări de miopatie nespecifică, care se pot asocia cu calcificări localizate. Miopatia uremică pare a fi datorită unei ischemii musculare în urma stenozei arteriolelor prin calcificarea mediei şi proliferarea fibroasă a intimei.

8. *Tulburările neurologice.*

1) *Neuropatia periferică.* Manifestările neurologice periferice care apar în cursul IRC terminale au fost semnalate de aproape 3 decenii, însă ele au devenit evidente odată cu aplicarea metodelor de dializă.

Datele din literatură cu privire la prezenţa neuropatiei periferice la pacienţii cu IRC variază în limite extrem de mari (între 13 şi 86%), înainte de aplicarea hemodializei (33). Această incidenţă atît de discordanţă se datoreşte probabil criteriilor diferite de diagnostic.

Se ştie că cele mai multe din aceste cazuri prezintă o evoluţie asimptomatică din punct de vedere clinic, însă manifestările pot fi evidenţiate prin metodele neurofiziologice şi morfometrice.

La bolnavii supuşi hemodializei, aproximativ 2/3 prezintă neuropatie periferică de gravitate medie, la cei mai mulţi clinic asimptomatică (22). Tulburările interesează, în primul rînd, membrele inferioare şi, apoi, cele superioare; ele sînt simetrice şi se manifestă prin tulburări senzoriale şi motorii. Reflexele osteo-tendinoase pot fi diminuate sau abolite; forţa musculară scade şi uneori apare stepajul în mers. Viteza de conducere nervoasă la nivelul nervului motor este întîrziată sau apar anomalii pe EMG.

Studiile morfometrice indică scăderea densităţii fibrelor mielinice, degenerarea şi existenţa semnelor de remielinizare, care demonstrează o activitate reparatorie.

Tulburările motorii se observă mai rar şi pot duce chiar la paraplegie.

Mecanismele care produc leziunile neuronilor periferici din cursul uremiei sînt încă necunoscute. Se admite că în producerea acestor alteraţii ar interveni acumularea de produşi toxici, deficienţa unor metaboliţi esenţiali, dieta carenţată sau aplicarea unui tratament inadecvat privind dializa. Pînă în prezent nu există o opinie certă cu privire la prevenirea sau oprirea evoluţiei polinevritei cu ajutorul metodelor de dializă.

2) *Tulburările neuro-psihice* la bolnavii cu IRC în stadiul avansat sau terminal pot fi provocate de numeroase cauze. Pe primul plan se situează complicaţiile encefalice ale HTA, în al doilea rînd dezordinile hidro-electrolitice şi în al treilea rînd acţiunea diverselor droguri.

a) *Convulsiile*. În stadiul terminal al uremiei se pot observa crize convulsive generalizate sau localizate. Crizele convulsive pot fi datorite encefalopatiei uremice, iar la bolnavii cu valori excesive ale HTA, unui edem acut cerebral. Convulsiile mai pot fi provocate și prin tulburări hidro-electrolitice: intoxicația cu apă însoțită de hiponatriemie, alcaloza în urma vărsăturilor, corectarea prea rapidă a unei acidoze renale și hipocalcemia accentuată.

b) *Accidentele de origine vasculară*. Accidentele vasculare cerebrale și neurosenzoriale (tromboza arterei sau venei centrale a retinei și hemoragiile labirintice) sînt extrem de frecvente în IRC în stadiul terminal, cînd aceasta se asociază cu HTA. Ele reprezintă o cauză majoră de mortalitate.

Hemoragiile cerebrale, meningee și cerebro-meningee evoluează către exitus atît la bolnavii tratați conservator, cît și la cei supuși hemodializei. Decesul prin accidentele cerebrale vasculare la bolnavii hemodializați a fost observat în 15—20% din cazuri la bolnavii în vîrstă sub 50 de ani, în timp ce la populația generală între 25—45 de ani exitusul prin accidentele cerebrale vasculare are o frecvență medie de 1,7% (5).

Dacă în majoritatea cazurilor accidentele vasculare cerebrale sînt legate de HTA și leziunile ateromatoase ale vaselor cerebrale, la bolnavii cu polichistoză renală hemoragia meningee sau cerebro-meningee poate surveni în urma ruperii anevrismului unei artere cerebrale.

c) *Accidentele neuro-psihice de origine medicamentoasă*. Este binecunoscut faptul că în IRC administrarea unor droguri în doze uzuale poate duce la o creștere a concentrației plasmatice a acestora în cazul în care eliminarea se face exclusiv pe cale renală. În asemenea cazuri pot apare și unele accidente neurologice. Pe de altă parte, s-a constatat că există o susceptibilitate anormală a sistemului nervos central față de anumite droguri, fără ca acestea să ducă la fenomene de acumulare plasmatică.

Accidentele neuro-psihice de origine medicamentoasă sînt provocate de unele substanțe antimicrobiene și de medicamentele neurotrope (v. tratamentul IRC).

9. *Tulburările metabolismului lipidic*. Deoarece arterioscleroza cardiovasculară reprezintă cauza majoră de morbiditate și mortalitate a bolnavilor cu IRC supuși tratamentului prin hemodializă (45), în ultimii ani s-a consacrat un important număr de lucrări factorilor care ar putea avea un rol patogenic în dezvoltarea precoce a aterosclerozei la această categorie de bolnavi. S-a stabilit că, în IRC, factorii majori de risc vascular sînt: HTA, calcificările vasculare în urma hiperparatiroidismului, hiperuricemia și intoleranța la glucide.

Pe de altă parte, s-a pus întrebarea dacă tulburările în metabolismul lipidic prezente la acești bolnavi ar putea contribui la incidența crescută privind morbiditatea cardio-vasculară.

În general, în IRC, înainte de aplicarea hemodializei, se observă o creștere a trigliceridelor plasmatice și a lipoproteinelor de tip pre-beta (VLDL=*very-low-density-lipoprotein*) și valori normale ale colesterolului seric (tipul IV după Fredrickson) (15). Patogenia acestei dislipidemii în cursul IRC nu este încă lămurită. Se pare că ea reprezintă expresia unor tulburări hepatice de degradare a trigliceridelor în urma unui deficit enzimatic. O altă ipoteză privind originea hipertrigliceridemiei din IRC ar fi în legătură cu tulburările metabolismului glucidic și, mai cu seamă, cu creșterea plasmatică a secreției de insulină și a hormonului de creștere (18).

Tulburarea în bilanțul lipidic din IRC nu poate explica procesul de ateromatoză accelerată, deoarece creșterea trigliceridelor plasmatice nu reprezintă decît un factor de risc vascular minor și deci, foarte probabil, nu contribuie în mod semnificativ la incidența mărită a morbidității cardio-vasculare.

Tratamentul prin hemodializă nu duce la corectarea tulburărilor în metabolismul lipidic. El poate introduce factori adiționali care perpetuează sau agravează aceste tulburări (27).

Unele cercetări sugerează că la bolnavii supuși hemodializei cronice există factori de risc vascular reprezentați de colesterolul HDL *(high density lipoprotein)* (18). Se știe că HDL rezultă din colesterolul eliberat la nivelul peretelui arterial. Or, s-a constatat că el este diminuat în boala ateromatoasă. Delavelle și colab. (18) au arătat că la hemodializații cronici, colesterolul HDL, confruntat cu martorii sănătoși, este semnificativ scăzut, independent de vîrstă sau de existența hiperlipidemiei.

10. *Tulburările metabolismului glucidic.* IRC în stadiile avansate, încă înainte de aplicarea hemodializei, se însoțește într-un mare număr de cazuri de o toleranță anormală față de glucoză. În afară de această tulburare, s-au descris în cursul uremiei și alte anomalii ale metabolismului glucozei: hipoglicemia, deficiența glicogenului, creșterea gluconeogenezei, hiperinsulinismul, hiperglucagonemia și creșterea plasmatică a hormonului de creștere (27).

Toleranța anormală la glucoză poate fi pusă în evidență prin supraîncărcare glucidică. În timp ce glicemia *à jeun* poate fi normală, după proba de încărcare valorile glicemiei sînt patologice, încît se poate vorbi de un „pseudodiabet“ uremic.

Determinarea insulinemiei *à jeun* poate fi normală sau crescută. Creșterea insulinemiei se datorește în parte diminuării excreției și degradării insulinei la nivelul rinichiului (58).

Tulburările în metabolismul glucidic din cursul uremiei par a fi provocate de mai mulți factori. Există o rezistență față de insulină, fapt ce duce la o scădere a utilizării glucozei la nivelul țesuturilor (56). Cauza rezistenței la insulină nu este precizată.

Garber (25) consideră că, în uremie, există o accelerare privind producția de glucoză datorită gluconeogenezei crescute și a cărei sursă principală este reprezentată de alanină, principalul aminoacid care reprezintă substratul neoglucogenezei hepatice. Creșterea producției de alanină are loc la nivelul mușchilor scheletici și ar putea fi datorată parțial unui efect direct al hormonului paratiroidian care degradează proteinele musculare.

S-a constatat că, în IRC, hormonul de creștere este adesea crescut, însă nu s-a stabilit o corelație între intoleranța la glucoză și concentrația plasmatică a hormonului de creștere.

Intoleranța la glucoză ar putea fi favorizată de diverse cauze: retenția deșeurilor azotate toxice, deficitul potasic intracelular, malnutriție, acidoza metabolică, carența în magneziu și restricția calorică (16).

Concentrația plasmatică a glucagonului pancreatic imunoreactiv este crescută în IRC (3), însă este improbabil ca acesta să influențeze tulburările în metabolismul glucidic din cursul uremiei. Hemodializa ameliorează intoleranța la glucoză dar nu modifică nivelul plasmatic al glucagonului.

Creșterea plasmatică a glucagonului se datorește foarte probabil alterărilor funcțiilor renale, rinichiul normal avînd funcție de degradare a acestui hormon. În sprijinul acestui punct de vedere pledează faptul că după transplantarea renală valorile plasmatice crescute ale glucagonului se normalizează.

Un alt aspect observat de multă vreme este acela că pacienții diabetici la care se instalează IRC au necesități mai reduse de insulină. Administrarea insulinei sau sulfanilureei provoacă frecvent stări hipoglicemice, deoarece insulina este excretată și metabolizată într-o mare măsură la nivelul rinichiului. Hipoglicemia a fost semnalată și la diabeticii uremici tratați numai prin regim dietetic, iar rar chiar la uremici fără să fi suferit de diabet zaharat. Tendința la hipoglicemie s-ar datora unei diminuări a glicogenului hepatic sau unei gluconeogeneze insuficiente.

11. *Tulburările hormonale.* În IRC avansată există numeroase tulburări endocrine, însă rolul jucat de acestea nu este încă bine precizat. În marea majoritate a cazurilor disfuncțiile endocrine nu se manifestă clinic și necesită teste specifice pentru a fi evidențiate.

Funcția tiroidiană. În cursul uremiei testele care explorează funcția tiroidiană sînt adeseori perturbate. Semnele clinice de hipotiroidism se observă rar, însă hipotiroidismul biochimic este adesea întîlnit. Concentrația serică de T_3 și T_4 poate fi scăzută. Nivelul plasmatic al tireostimulinei (TSH) este variabil, iar stimularea prin factorul hipotalamic (TRH) duce la un răspuns anormal, uneori crescut, în cazurile cînd uremia se află într-un stadiu avansat (23).

Rezultatele investigațiilor de laborator sînt adeseori contradictorii în cursul uremiei și, deci, dificil de interpretat. În general, după stimulare există perturbări privind răspunsul secretor, sugerînd o dereglare atît a tiroidei, cît și a hipofizei.

Cortizolul plasmatic, precum și răspunsul la stimularea cu ACTH prezintă valori normale în IRC.

S-a remarcat o creștere a 17-hidroxicorticoizilor conjugați, care a fost explicată prin diminuarea eliminării renale.

Aldosteronul plasmatic este crescut în IRC însoțită de HTA severă, împreună cu renina plasmatică și angiotensina II. Sistemul renină-angiotensină reprezintă factorul cel mai important care controlează aldosteronul plasmatic.

Funcția gonadică. În mod obișnuit, la femeile cu IRC este prezentă amenoreea, oligomenoreea, iar libidoul și fertilitatea sînt reduse, avortul spontan fiind o manifestare obișnuită. După hemodializă este posibilă reapariția menstrelor și rareori s-a semnalat evoluția pînă la termen a sarcinii și nașterea unui copil viabil (57).

Determinarea plasmatică a gonadotrofinelor (FSH și LH) este crescută la femeile în menopauză; la cele cu amenoree secundară IRC se găsesc valori normale ale FSH și LH, iar estrogenii sînt scăzuți.

Funcția testiculară. IRC avansată se asociază cu diminuarea libidoului și a potenței sexuale, atrofie testiculară, scăderea concentrației plasmatice a testosteronului, absența sau reducerea spermatogenezei și scăderea fertilității (28). Toate aceste tulburări devin evidente cînd CL_{cr} scade sub 4 ml/min.

Înainte de aplicarea hemodializei, dar mai frecvent după aplicarea acestui tratament, se poate observa ginecomastie bilaterală sau asimetrică. Tulburările funcției testiculare nu par să se amelioreze după tratamentul prin hemodializă.

12. *Tulburările digestive* pot fi prezente chiar din stadiile inițiale. Obișnuit ele se manifestă, în IRC avansată ($C_{cr} < 15$—10 ml/min.), prin tulburări dispeptice, inapetență pînă la repulsie față de alimente, uscăciunea gurii, senzație de gust metalic în gură, depozit lingual și halenă fetidă cu miros de amoniac. Tot în acest stadiu apare greața, însoțită uneori de vărsături, fapt ce duce la unele dezechilibre hidro-electrolitice.

Tulburările digestive se datoresc mai cu seamă leziunilor gastro-duodenale și tulburărilor intestinale.

Explorările radiologice și/sau fibroscopice efectuate la un mare număr de bolnavi cu IRC și tulburări digestive au indicat prezența, în primul rînd, a duodenitei și, în al doilea rînd, a gastritei și esofagitei. La unii bolnavi cu hematemeză sau melenă s-a evidențiat și existența unui ulcer gastric sau duodenal. O incidență crescută a ulcerului duodenal a fost observată la bolnavii supuși hemodializei cronice și terapiei anticoagulante (61).

Secreția gastrică, ca și secreția acidă, poate fi tulburată, însă variază de la un bolnav la altul.

În IRC avansată gastrina plasmatică este crescută atît la bolnavii nedializați, cît și la cei supuși dializei, rinichiul avînd rol în catabolismul gastrinei (38). Pînă în prezent nu există o explicație asupra mecanismelor ce produc creșterea gastrinemiei.

În IRC s-au semnalat și tulburări intestinale manifestate printr-o diaree severă. Studiile funcțiilor intestinale nu indică tulburări specifice. Contrar opiniilor mai vechi, cantitatea de amoniac produsă din uree de către flora intestinală, în unitatea de timp, nu este crescută, ci aproximativ asemănătoare cu cea produsă de intestinul unui subiect sănătos.

13. *Tulburările respiratorii* se pot manifesta sub forma unei bronșite, a astmului uremic, a dispneei Cheyne-Stokes și, mai rar, a respirației Kussmaul. Ultima traduce o stare de acidoză avansată și se instalează în stadiul uremic. Din punct de vedere radiologic se poate decela, uneori, așa-numitul „plămîn uremic" *(fluid-lung),* caracterizat prin prezența unor infiltrate edematoase plecate de la hil, care iau aspectul de fluture. Aceste infiltrate explică dispneea nocturnă și expectorația sanguinolentă. Pe lîngă infiltrația edematoasă există uneori și o alveolită hemoragică infecțioasă, datorită permeabilității membranelor vasculare, în urma acțiunii directe a ureei și diverșilor metaboliți toxici asupra endoteliilor capilare.

14. *Manifestările cutanate* cele mai importante apar în stadiile avansate și se caracterizează printr-o paloare galben-murdară a tegumentelor și mucoaselor, datorită anemiei, vasoconstricției periferice, hiperhidrată-

rii și depunerii urocromogenului în țesutul celular subcutanat. Această colorație, care se observă mai cu seamă în stadiul uremic, a mai fost denumită melanodermie brightică și este localizată de predilecție la nivelul regiunilor descoperite. Alteori, bolnavii pot prezenta un facies *bouffi*, piele uscată și pruriginoasă. Prezența unei hemoragii la nivelul scleroticei, cu semne de grataj în urma unui prurit intens pledează în favoarea unei hipercalcemii.

În stadiul terminal, ureea care se elimină prin transpirație se depune sub forma de cristale. Se pot observa papule mici, uremide, purpură, eriteme, vezicule și urticarie, însoțită uneori de un prurit violent.

15. *Tulburările stării generale* sînt la început discrete, mai tîrziu starea generală se alterează progresiv, apare o stare de epuizare fizică și psihică, pierderea progresivă a capacității de muncă, slăbire, topirea musculaturii și, în stadiile avansate, apatie și somnolență. Bolnavul exhală un miros caracteristic amoniacal. Concentrația plasmatică a albuminei, transferinei și acizilor aminați este diminuată, ca expresie a tulburărilor nutriționale. Aceste manifestări se datoresc scăderii aportului de proteine alimentare cu valoare biologică crescută, tulburărilor digestive și hipercatabolismului; de asemenea, intervin și factori endogeni secundari retenției azotate.

Frecvent, domină starea de exicoză; unii bolnavi pot prezenta edeme discrete maleolare și la nivelul pleoapelor. Semnele unei stări de hidratare globală apar mai ales cînd este prezent sindromul nefrotic.

Examenele paraclinice urmăresc precizarea deficitului renal și diversele tulburări biologice care apar în cursul IRC.

Examenul sîngelui: Ureea sanguină și creatinina sînt totdeauna crescute. În stadiul terminal, creatininemia poate depăși 10—15 mg⁰/₀. Numărătoarea hematiilor și hematocritului orientează asupra gradului de anemie.

Examenul urinii. Densitatea este scăzută (hipostenurie, izostenurie). Determinarea proteinuriei și sedimentului urinar are o valoare redusă în stadiile avansate ale IRC. În toate cazurile se va efectua urocultura. Prezența de cilindri eritrocitari, leucocitari sau granuloși indică o afecțiune a parenchimului renal.

Probele funcționale renale. Determinarea Cl_{cr} reprezintă proba cea mai utilă, deoarece oferă rezultate satisfăcătoare pentru aprecierea funcției renale. Scăderea Cl_{cr} este proporțională cu gradul distrucției nefronice.

Determinarea electroliților în plasmă și urină prezintă interes în caz de IRC avansată cînd Cl_{cr} este <10 ml/min. Este extrem de importantă determinarea Na^+, K^+ CO_3^- plasmatic, pentru a se efectua corecțiile necesare. Anomaliile metabolismului fosfo-calcic pot fi variabile de la un bolnav la altul. În general, se manifestă prin hipocalcemie, în timp ce fosforemia este crescută.

Examenul radiologic este indispensabil atît pentru diagnostic, cît și pentru stabilirea atitudinii terapeutice.

La orice bolnav cu IRC se va preciza mărimea rinichilor și starea căilor urinare. Urografia simplă sau tomografia permite vizualizarea și aprecierea mărimii celor doi rinichi. Obișnuit, se observă o atrofie renală simetrică în nefropatiile glomerulare și asimetrică cu contur neregulat în nefropatiile interstițiale. În nefroscleroza malignă, rinichii sînt adeseori de mărime normală. Rinichii pot prezenta un volum mai mare în caz de: diabet zaharat, amiloidoză, mielom multiplu, boli de colagen (mai frecvent în nefropatia lupică). Rinichiul de talie foarte mare este caracteristic pentru polichistoza renală.

Urografia i.v. intensivă va fi efectuată mai cu seamă cînd rinichii au dimensiuni normale sau sînt măriţi de volum. Radiografiile renale vor fi efectuate atît imediat, cît şi tardiv, la 6 şi 24 de ore după injectarea substanţei de contrast. În cazurile în care imaginea este absentă, se poate conchide existenţa unui grad extrem de avansat de IRC. Urografia oferă informaţii extrem de utile în IRC de origine urologică, atît cu privire la rinichi, cît şi cu privire la arborele pielo-caliceal şi căile excretoare, reducînd indicaţiile opacifierilor retrograde. Numai în caz de necesitate şi ca timp esenţial al bilanţului preoperator este util, în unele cazuri, să se efectueze uretero-pielografia retrogradă, pentru precizarea sediului unor obstacole. Cistografia se indică la bolnavii cu nefropatii interstiţiale aparent primitive, pentru a vizualiza vezica, a cerceta refluxul vezico-ureteral activ şi pasiv, ca şi reziduul vezical. Scintigrafia renală este indicată pentru a se aprecia zonele de parenchim activ. Ecografia renală oferă informaţii asupra taliei rinichilor, eventualelor procese expansive renale, prezenţei unei hidronefroze, a rinichilor polichistici ca şi a colecţiilor lichidiene renale.

Tomografia computerizată oferă de asemenea informaţii morfologice valoroase.

Examenul histologic este contraindicat la cele mai multe cazuri cu IRC deoarece nu aduce elemente noi cu privire la diagnostic şi atitudinea terapeutică. În cazurile de IRC de origine necunoscută, dar cu rinichi măriţi de volum sau de dimensiune normală, biopsia renală este uneori indispensabilă pentru precizarea diagnosticului histopatologic. Posibilitatea existenţei unei nefropatii lupice, glomerulitei extracapilare, etc. oferă indicaţii în privinţa unor anumite tratamente ce pot fi eficace.

Diagnosticul pozitiv al IRC se bazează pe criterii: clinice, biologice şi radiologice.

a) *Criteriile clinice* se manifestă, la o categorie de bolnavi, numai într-un stadiu avansat. Semnele generale care pot atrage atenţia asupra IRC sînt: astenia, paloarea, tulburările digestive (anorexie, greaţă). Alte semne care pot provoca o tulburare a funcţiei renale se referă la existenţa unei poliurii nocturne, însoţită de polidipsie, unei HTA, uneori a edemelor sau a unei reacţii neobişnuite faţă de unele medicamente administrate în doze uzuale şi care se elimină normal prin rinichi (somnolenţă sau chiar tulburări psihice după sedative, antispastice şi atropinice).

b) *Criteriile biologice* care pledează în favoarea IRC sînt: reducerea cronică a Cl_{cr} şi creşterea progresivă a creatininemiei şi azotemiei care indică diminuarea parenchimului funcţional renal. Alte modificări biologice constant observate în IRC sînt anemia şi hipocalcemia.

c) *Criteriile radiologice.* Examenul radiologic, în special urografia i.v., aduce informaţii utile atît cu privire la diagnostic, cît şi asupra atitudinii terapeutice. Numai în polichistoza renală rinichii sînt foarte mult măriţi de volum. Pe de altă parte, urografia i.v. oferă informaţii asupra arborelui pielo-caliceal şi căilor excretoare. Tulburările de la acest nivel pot fi deseori corectate chirurgical, fapt ce permite normalizarea funcției renale.

În cazurile în care urografia i.v. nu poate fi efectuată sau este contraindicată (mielom, diabet zaharat), se vor efectua tomografia și ecografia renală și eventual o tomografie computerizată.

Diagnosticul etiologic al IRC impune identificarea bolii renale inițiale sau a altui factor etiologic care determină modificările lezionale de la nivelul rinichiului.

Precizarea diagnosticului nefropatiilor care duc la IRC necesită examinarea atentă a bolnavilor înainte de instalarea manifestărilor de IRC sau cel puțin în faza compensată a IRC. În cazul în care boala renală a evoluat într-o stare de latență clinică completă, iar procesul de distrucție a parenchimului renal a dus la alterarea celei mai mari părți a populației nefronice, boala renală inițială de obicei nu mai poate fi precizată. La asemenea bolnavi diagnosticul etiologic poate fi doar de suspiciune și nu de siguranță, cu toată utilizarea celor mai complexe examene.

La alte categorii de nefropatii, studiul cu atenție a antecedentelor, examenul clinic complet și investigațiile biologice și radiologice oferă unele elemente pentru stabilirea bolii inițiale. În acest sens, trebuie menționate nefropatiile obstructive, nefropatiile congenitale (polichistoza renală), unele nefropatii metabolice (diabet, gută), cele din bolile de sistem (LED) și cele toxice (abuzul de analgezice).

Diagnosticul funcțional poate fi apreciat după gradul de alterare a funcției renale prin măsurarea Cl_{cr}. În funcție de valorile obținute se pot stabili mai multe stadii IRC: moderată, medie și severă. Se consideră IRC moderată în cazurile în care Cl_{cr} se situează între 70—30 ml/min. În acest stadiu, semnele clinice sînt de obicei absente dacă bolnavul nu prezintă HTA sau sindrom nefrotic. În IRC medie valorile Cl_{cr} se situează între 10—30 ml/min; este stadiul cînd se instalează majoritatea semnelor clinice și biologice ale IRC. În stadiul ultim, de IRC severă sau foarte severă, Cl_{cr} se reduce la valori de 2—10 ml/min. În această perioadă, survin majoritatea complicațiilor grave terminale (alterarea profundă a stării generale, tulburările digestive, respiratorii, nervoase, cardiovasculare, hemoragipare etc.).

Diagnosticul diferențial al IRC se face cu IRA și IR funcțională.

1. *Diferențierea între IRC și IRA.* IRC și IRA pot fi ușor diferențiate în majoritatea cazurilor, deoarece semnele clinice și biochimice în IRC se instalează lent, pe fondul unei nefropatii cunoscute anterior. În unele cazuri, în care boala inițială n-a fost cunoscută, pot exista semne evocatoare ale IRC: astenie, tulburări digestive, anemie, poliurie, eventual HTA și edeme.

În IRA simptomatologia se instalează brutal pe un rinichi sănătos sau aparent indemn cu oligo-anurie după o stare de șoc, agresiune nefrotoxică și, mai rar, o afecțiune renală severă. Evoluția IRA este frecvent reversibilă, în timp ce IRC progresează în mod lent sau mai rapid către distrucția parenchimului renal.

Diferențierea între IRC și IRA poate fi uneori dificilă, în cazurile la care semnele de IRA se manifestă pe fondul unei IRC. Datorită deshidratării, instalării insuficienței cardiace, unei infecții intercurente, spolierii de sare a organismului (vărsături, diaree), unei hemoragii gastro-intestinale etc., se pot instala semnele unei decompensări acute manifestate prin oligo-anurie, hiperazotemie și acidoză. Studiul anamnestic și al evoluției, prezența HTA, a unei perioade lungi de poliurie, anomaliile fundului de ochi și reducerea taliei rinichilor oferă criterii de diferențiere față de IRA prin necroză tubulară.

Dificultăți majore pot prezenta acele cazuri cu oligo-anurie și hiperazotemie la care datele anamnestice și evoluția sînt incerte, nefropatia cronică evoluînd asimptomatic pînă în stadiul de IRC. În asemenea circumstanțe, examenul radiologic evidențiază talia redusă a rinichilor, iar biopsia renală poate indica leziunile bolii inițiale sau alterări importante ale tuturor structurilor renale.

2. IR funcțională (Azotemia extrarenală). Diferențierea unei IR funcționale față de IRC se poate face pe următoarele criterii: a) IR funcțională se observă mai cu seamă în urma tulburărilor hidro-electrolitice, care duc la pierderea de sare și apă și se însoțesc de deshidratarea extracelulară, sau în urma unei stări de colaps vascular de cauze variabile. În IRC tulburarea funcțiilor renale este de obicei consecința distrugerii parenchimului renal. Tulburările hidro-electrolitice pot surveni numai rareori și reprezintă o complicație a IRC. b) IR funcțională se însoțește de oligurie, urini concentrate, uree urinară crescută și sodiu urinar scăzut, în timp ce în IRC se observă o lungă perioadă de timp poliurie și diureză conservată, rinichiul fiind însă incapabil de a concentra urina. c) Tabloul clinico-biologic în insuficiența renală funcțională este reversibil după corecția dezechilibrelor electrolitice, stării de deshidratare și hipotensiunii arteriale, în timp ce în IRC administrarea soluțiilor saline nu duce la normalizarea tabloului clinico-biologic și a retenției azotate.

Evoluție. Prognostic și complicații. Evoluția IRC este gravă, către exitus. Ea poate fi lentă, timp de mai mulți ani sau chiar un deceniu, sau rapidă, în 1—2 ani.

Evoluția și prognosticul sînt în funcție de: a) gradul reducerii masei nefronice; b) tipul anatomo-clinic al nefropatiei inițiale; c) aspectul leziunilor histologice; d) apariția complicațiilor supraadăugate sau a factorilor de agravare.

a) Gradul reducerii masei nefronice. Așa după cum s-a mai menționat, gradul reducerii masei nefronice, apreciat prin determinarea Cl_{cr}, reprezintă un criteriu fundamental cu privire la evoluție și prognostic. O reducere moderată a valorilor FG, repetate la diferite intervale de timp, ce se menține constantă sau diminuă încet, reprezintă o indicație pentru o evoluție lentă și un prognostic relativ favorabil. În cazurile în care valorile FG se alterează rapid și scad <10 ml/min, evoluția devine gravă (accelerată) și prognosticul sever. În acest din urmă stadiu survin complicațiile severe: pericardita, edemul pulmonar acut, tulburările nervoase, respiratorii, hemoragipare etc., care vor duce la exitus, dacă bolnavul nu este supus unui tratament prin hemodializă cronică.

b) Tipul anatomo-clinic al nefropatiei inițiale. Rapiditatea evoluției în IRC depinde, în mare măsură, de nefropatia cauzală. IRC din nefropatiile glomerulare evoluează mult mai rapid în comparație cu nefropatiile interstițiale. Acestea din urmă au o evoluție lentă, uneori timp de mai multe decenii. O evoluție extrem de lentă o prezintă uropatiile malformative asociate cu PNC, ca și polichistoza renală. Din contra, în nefroscleroza malignă și glomerulonefrita rapid progresivă, evoluția este rapidă, manifestîndu-se printr-o IR galopantă, uremie și exitus prin comă uremică.

Unele manifestări clinice grăbesc evoluția IRC și agravează prognosticul. Așa sînt sindromul nefrotic în cursul evoluției unei nefropatii glomerulare, precum și HTA în cursul oricărei nefropatii.

c) Aspectul leziunilor histologice. S-a observat că unele nefropatii glomerulare care prezintă leziuni de glomerulită extramembranoasă, în care semnele de IR sînt prezente, evoluează lent sau extrem de lent, asemănător leziunilor de tip interstițial; de asemenea, leziunile vasculare din nefroscleroza benignă, consecință a HTA esențiale. În aceste cazuri, IRC poate prezenta un caracter pasager în urma scăderii perfuziei renale sau depleției sodate. Din contră, glomerulonefritele membrano-proliferative, glomerulonefritele proliferative extracapilare cu semilune epiteliale, ca și leziunile difuze sclerozante, au o semnificație peiorativă.

d) Complicațiile sau factorii de agravare accelerează evoluția IRC prin alterarea funcției renale. Deoarece aceste complicații pot fi adeseori îndepărtate printr-un tratament corespunzător, se impune depistarea lor sistematică în toate cazurile cu IRC în care se instalează agravarea funcției renale.

Complicațiile cele mai frecvente sînt următoarele: 1) cardio-vasculare; 2) infecțioase; 3) obstructive; 4) hidro-electrolitice și 5) accidente intercurente.

1. Complicațiile cardio-vasculare. HTA reprezintă unul din factorii importanți de agravare, mai cu seamă în cazurile în care aceasta ia caracterul sever sau malign. HTA severă netratată sau insuficient controlată exercită un efect deleter asupra evoluției IRC, prin producerea de alterări vasculare care se supraadaugă leziunilor nefropatiei cauzale. În plus HTA favorizează complicații din partea inimii și creierului.

Alte complicații cardio-vasculare care provoacă o agravare a IRC se datoresc insuficienței cardiace, însoțită ori nu de tulburări de ritm, ca și stările de hipotensiune cauzate de hemoragii ori deshidratări. Scăderea bruscă a HTA în urma administrării medicației hipotensive poate duce la scăderea FG și creșterea creatininemiei, însă aceste fenomene sînt tranzitorii.

2. Infecțiile. Complicațiile infecțioase sînt frecvente în stadiul avansat al IRC. În primul rînd, infecția tractului urinar, uneori declanșată printr-o sondă vezicală *à demeure*, poate fi extrem de gravă. Deși eradicarea infecției prezintă mari dificultăți, antibioterapia poate duce la ameliorarea funcției renale. Nu trebuie neglijate infecțiile respiratorii, tulburările gastro-intestinale și cele sistemice. Predispoziția la infecție este favorizată de denutriție, scăderea rezistenței organismului, utilizarea cateterelor venoase, sondelor și canulelor.

3. Obstrucțiile căilor excretorii, atît cele prin anomalii congenitale, cît și cele dobîndite trebuie întotdeauna depistate și înde-

părtate. De obicei, la copii se întîlnesc malformații, la vîrsta adultă litiaza renală, iar la vîrstnici hipertrofia de prostată.

4. Dezordinile hidro-electrolitice. Tulburările hidroelectrolitice cele mai frecvent întîlnite se datoresc depleției sodate secundare pierderilor digestive sau urinare în urma tratamentului abuziv cu saluretice, ori în cursul nefropatiilor cu pierdere de sare supuse unui tratament hiposodat. O importanță deosebită are depistarea precoce a unei hiperkaliemii precum și a hipocalcemiei și hoperfosfatemiei ce pot participa la apariția unei osteopatii.

5. Accidentele intercurente. În afară de complicațiile menționate mai sus, unele accidente pot provoca o decompensare brutală în stări aparent echilibrate. În acest sens, trebuie menționate efectele nocive ale medicației nefrotoxice, unele tulburări metabolice (hiperuricemie, hipercalcemie, hipokaliemie, hiponatremie), accidentele în urma efectuării unei urografii i.v., îndeosebi la diabetici, apariția trombozei venei renale în caz de amiloidoză renală, un episod de necroză papilară în cursul nefropatiei diabetice, precum și traumatismele chirurgicale sau de altă natură.

În cursul IRC pot apărea agravări acute, în care caz trebuie luate în considerare următoarele posibilități etiologice:

— Agravarea bolii de bază; astfel glomerulonefrita cronică duce uneori, cînd creatininemia depășește 8 mg%, la o acutizare a evoluției IRC.

— Apariția unui obstacol postrenal, care poate fi pus în evidență printr-o pielografie retrogradă.

— Hiperuricemia, care poate agrava rapid funcția renală pînă la anurie.

— Hipercalcemia.

— Exicoza, consecutivă unei acidoze metabolice grave sau unei diureze exagerate în lipsa unui bilanț lichidian controlat, poate agrava filtrarea glomerulară.

BIBLIOGRAFIE

1. ADAMSON J. W., ESCHBACH J. W., FINCH C. A — The kidney and erythropoiesis, *Amer. J. Med.*, 1968, 44, 725—733.
2. BAGDADE J., PORTER D., BIERMAN E. — Hypertriglyceridemia, a metabolic consequence of chronic renal failure, *New Engl. J. Med.*, 1968, 271, 181—189.
3. BILBREY G. L., FALOONA G. R., WHITE M. G., KNOCHEL J. P. — Hyperglucagonemia in renal failure, *J. Clin. Int.*, 1974, 53, 841—847.
4. BLUMBERG A., MARTI H. A. — Adaptation to anaemia by decreased-oxigen affinity of haemoglobin in patient on dialysis, *Kidney Int.*, 1972, 1, 263—270.
5 BORDIER P., DRÜEKE T., GANEVAL D., JUNGERS P., GRÜNFELD J., KLEINKNECHT C., MAN N. K., ZINGRAFF J. — L'insuffisance rénale chronique, in: *Néphrologie* (Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J. P. edit.) vol. I., Flammarion, Paris, 1979, 290—359.
6. BRANCH R. A., CLARK W. G., COCHRANE L. A., JONES H. J., SCARBOUROUGH H. — Incidence of uraemia and requirements for maintenance haemodialysis, *Brit. med. J.*, 1971, 1, 249—252.
7. BRICKER N. S. — On the meaning of the intact nephron hypothesis, *Amer. J. Med.*, 1969, 46, 1—11.
8. BRICKER N. S., KLAHR S., LUBOWITZ H., RIESELBACH R. E. — Renal function in chronic renal disease, *Medicine* (Baltimore), 1965, 44, 263—288.
9. BRICKER N. S., SCHMIDT R. W., FAVRE H., FINE L., BOURGOIGNIE J. J. —

On the biology of sodium excretion. The search for a natriuretic hormone. *Yale J. Biol. Med.*, 1975, 48, 293—303.

10. BRICKER N. S., SLATOPOLSKY E., REISS E., AVIOLI L. — The interrelationships between calcium, phosphorus and bone in chronic progressive renal disease. *Arch. Intern. Med.*, 1969, 123, 543—553.
11. BRIGHT R. — Cases and observations illustrative of renal disease accompanied by secretion of albuminous urine, *Guy's Hosp. Rep.*, 1836, 1, 338.
12. BROWN J. J., DUSTERDIECK G., FRASER F., LEVER A. F., ROBERTSON J. I. S., TREE M., WEIR R. J. — Hypertension and chronic renal failure, *Br. Med. Bull.*, 1971, 27, 128—135.
13. CAPELLI J. P., KASPARIAN H. — Cardiac work demand and left ventricular function in end stage renal disease, *Ann. Intern. Med.*, 1977, 86, 261—267.
14. COLES G. A. — Body composition in chronic renal failure, *Quart. J. Med.*, 1972, 41, 25—47.
15. COTTRAN D. C., STEINER M. D. — Defective triglyceride remouval in lipemia associated with peritoneal dialysis and hemodialysis, *Ann. Intern. Med.*, 1976, 85, 29—33.
16. DE FRONZO R. A., ANDRES R., EDGAR P., WALKER W. G. — Carbohydrate metabolism in uremia: a review, *Medicine* (Baltimore), 1973, 52, 469—481.
17. DEGOULET P., REACH I., ROZENBAUM W., AIME F., DEVRIES C., BERGER C., ROJAS P., JACOBS C., LEGRAIN M. — Programme dialyse — Informatique VI. Survie et facturs de risque, *J. d'Urol, et Néphrol.*, 1979, 85, 908—962.
18. DELAVELLE F., TROMBERT J. C., BAVEREY E., CANARELLI C. — Facteurs de risque vasculaire de l'hémodialysé chronique: rôle du cholestérol HDL, La *Nouv. Presse Méd.*, 1979, 8, 1 485—1 489.
19. DEL GRECO F., DAVIES W. A., SIMON N. M., HUANG C., KRUMLOVSKY A. — Hypertension of chronic renal failure: role of sodium and the renal pressor system, *Kidney Int.*, 1975, suppl. 2, 176—183.
20. DRÜCKE T., ULMANN A. — Ostéodystrophie rénale; rôle de la vitamine D et de l'hormone parathyroïdienne, La *Nouv., Presse Méd.*, 1979, 8, 1901—1903.
21. DUBACH V. C. — Mortalitätsentwicklung für Nierenleiden in der Schweiz 1947—1966, *Schweiz. med. Wschr.*, 1968, 98, 1542—1553.
22. DYCK P. J., JOHNSON W.J., LAMBERT E. H., BUSHEK W., POLLOCK M. — Detection and evaluation of uremic peripheral neuropathy in patients on haemodialysis, *Kidney Int.*, 1975, suppl. 2, 201—209.
23. FELDMAN J. A., SINGER I. — Endocrinology and metabolism in uremia and dialysis: A clinical review, *Medicine*, 1975, 54, 345—376.
24. GARABEDIAN M., ULMANN A. — Activités métaboliques et mode d'action de la vitamine D, În: Actual Néphrol. de l'Hôp. Necker Flammarion, Paris, 1978, 163—174.
25. GARBER A. J. — Abnormalities of carbohydrate metabolism in chronic uremia, Proc. Ninth Annual Contractor's Conference, DHEW Publication, 1976, 5—8.
26. GLOOR F. — Pathologische Anatomie der Pyelonephritis, În: Pyelonephritis, Forschungsergebnisse, 1966 (Herausgeber: Losse H. und Kienitz M.), Thieme-Verlag, Stuttgart, 1966, 56—74.
27. GORDON A. — Uremia. În: Current nephrology (Edit. Gonick H. C.), vol. I; Houghton Mifflin Professional Publisher, Comp. Boston, 1977, 229—254.
28. GUPTS D., BUNDSCHU H. D. — Testosterone and binding in the plasma of male subjects with chronic renal failure, Clin. Chir. Acta., 1972, 36, 479—484.
29. GURLAND R. J., BRUNNER F. C., CHANTLER C., JACOBS C., SCHÄRER K., SELWOOD N. H., SPIES G., WING A. J. — Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, VI, 1975, *Proc. Europ. Dial. Transplant Ass.*, 1976, 13, 3—59.
30. GUYTON A. C., COLEMAN T. G., COWLEY A. W., SCHEEL K. W., MANINNG R. D., NORMAN R. A. — Arterial pressure regulation, *Am. J. Med.*, 1972, 52, 584—594.
31. HABIB R., BROYER M., BENMAIZ H. — Chronic renal failure in children, *Nephron*, 1973, 11, 209—220.
32. HRUSKA K., KOPELMAN R., RUTHERFORD W. E., SLATOPALSKY E. — Parathyroid hormonal (PTH) metabolism in normal and uremic dogs, *Abstr. Am. Soc. Nephrol.*, 1973, 6, 50.

56. RESVEN G. M., WEISINGER J. R., SWENSON R. S. — Insulin and glucose metabolism in renal insufficiency, *Kidney Int.*, 1974, suppl. 1, 53—71.
57. RINGENBACH M., RENGER B., BEAUVAIS P., IMBS J. F., ESCHBACH J., FREY G. — Grossesse et accouchement d'un enfant vivant chez une patiente traitée par hémodialyse itérative, *J. Urol. Néphrol.*, 1978, 84, 360—364.
58. RUBENSTEIN A. H., SPITZ J. — Role of the kidney in insulin metabolism and excretion, *Diabetes*, 1968, 17, 161—169.
59. SARRE H. — Nierenkrankheiten, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1974.
60. SCHWARTZ W. S., HALL P. W. I., HAYS R. M., RELMAN A. S. — On the mecanism of acidosis in chronic renal disease, *J. Clin. Invest.*, 1959, 38, 39—52.
61. SHEPHERD A. M. M., STEWART W. K., WORMSLEY K. G. — Peptic ulceration in chronic renal failure, *Lancet*, 1973, 2, 1357—1359.
62. SIMPSON D. P. — Control of hidrogen ion homeostasis and renal acidosis, *Medicine* (Baltimore), 1971, 50, 503—512.
63. SLATOPOLSKY E. — Recommendations for the treatment of renal osteodystrophy in dialysis patients, *Kidney Int.*, 1975, suppl. 2, 253—255.
64. STEWART J. H., CASTALDI P. A. — Uraemic bleeding a reversible platelet corrected by dialysis, Quart. J. Med., 1967, 36, 409—424.
65. TERMAN D. S., ALFREY A. C., HAMMOND W. S., DONNDELINGER T., OGDEN D. A., HOLMES J. H. — Cardiac calification in uraemia. A clinical, biochemical and pathologic study, *Amer. J. Med.*, 1971, 50, 744—753.
66. THOMAS H. M., LEFRAK S. S., IRVIN H. S., FRITTS H. W., CALDWEL P. R. B. — The oxyhemoglobin dissociation curve in health and disease, Role of 2,3-diphosphoglycerate, *Amer. J. Med.*, 1974, 57, 331—348.
67. TILNEY N. I. — Transplantation of the kidney, *Dialysis and Transplantation*, 1979, 8, 1184—1190.
68. VERTES V., CANGIANO J. L., BERMAN L. B., GOULD A. — Hypertension in end-stage renal disease, *New Engl. J. Med.*, 1969, 280, 978—983.
69. WACHER W., MERILL J. P. — Uraemic pericarditis in acute and chronic renal failure, *J. Amer. Med. Ass.*, 1954, 156, 764—765.
70. WEBER H., LIN K. Y., BRICKER N. S. — Effect of sodium intake on single nephron filtration rate and sodium reabsorbtion in experimental uremia, *Kidney Int.*, 1975, 8, 14—19.
71. WIDAL F., JAVAL J. — Le mécanisme régulateur de la rétention de l'urée et l'indice de rétention uréique dans le mal de Bright., *C. r. Soc. Biol.*, Paris, 1904, 22. oct.
72. ZINGRAFF J., DRÜCKE T., MARIE P., MAN N. K., JUNGERS J., BORDIER P. — Anemia and secondary hyperparathyroidism, *Arch. Int. Med.*, 1978, 138, 1650—1652.

TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI RENALE CRONICE (IRC)

Tratamentul IRC urmărește menținerea cît mai mult timp în viață, cu tulburări cît mai reduse, precum și asigurarea unei capacități de muncă a bolnavilor care prezintă o alterare marcată a funcției renale.

În tratamentul IRC se utilizează două metode principale: în primul rînd, tratamentul conservator și, în al doilea rînd, pentru IRC ajunsă în stadiul terminal, hemodializa cronică și transplantarea renală. În cele ce urmează ne vom limita la tratamentul conservator.

Tratamentul conservator al IRC poate fi: 1) preventiv prin îndepărtarea cauzelor unor nefropatii; 2) curativ, care ameliorează IRC, încetinindu-i evoluția și 3) simptomatic.

I. **Tratamentul preventiv** implică stabilirea precoce a diagnosticului și suprimarea cît mai rapid posibil a cauzelor care provoacă anumite categorii de nefropatii. În anumite cazuri, în care IRC este deja instalată, există și posibilitatea prin aceasta a opririi sau încetinirii evoluției bolii.

Afecțiunile renale care pot evolua către IRC și la care tratamentul preventiv poate îndepărta factorii etiologici, ducînd la o reversibilitate parțială sau totală a IRC, sînt următoarele: a) pielonefritele cronice și infecțiile tractului urinar; b) obstrucțiile dobîndite sau congenitale ale tractului urinar; c) nefropatiile de origine toxică sau toxico-alergică; d) nefropatiile vasculare și e) anumite tulburări metabolice.

a) *Pielonefritele cronice și infecțiile tractului urinar.* În cazul leziunilor renale datorate unor zone limitate de PNC și însoțite de infecție urinară, ca și în PNC secundare infecției urinare recidivante, frecvente în special la femei, instalarea IRC poate fi oprită printr-un tratament antibacterian energic, eficace și suficient de prelungit.

b) *Obstrucțiile dobîndite sau congenitale ale tractului urinar* însoțite sau nu de PNC, în urma stazei și infecțiilor urinare, se observă în: calculoza renală, stenoza joncțiunii pieloureterale, adesea bilaterală, stenoza ureterală, stenozele bilaterale prin fibroză retroperitoneală progresivă, procesele tumorale ale tractului urinar, tulburările funcționale și reflexe ale tractului urinar, adenomul prostatic, stricturile ureterale, dilatările congenitale ale căilor urinare, refluxul vezico-ureteral prin anomalii de implantare a ureterului în vezică. În toate aceste cazuri tratamentul chirurgical poate preveni sau stabiliza leziunile renale prin îndepărtarea stazei urinare, iar tratamentul medicamentos duce la sterilizarea urinilor.

c) *Nefropatiile de origine toxică* sînt în marea majoritate a cazurilor de origine medicamentoasă, lezînd rinichiul fie prin acțiune toxică directă, fie prin mecanism toxico-alergic.

Substanțele nefrotoxice provoacă o nefropatie tubulo-interstițială acută sau cronică în cazul în care aceste substanțe sînt administrate în doze mari sau în mod prelungit. Leziunile acute, cu posibilă evoluție către cronicitate, pot fi provocate de unele antibiotice fie prin mecanism toxic (tetracicline expirate, cefaloridină, aminoglucozide, polipeptidice), fie prin mecanism toxicoalergic (meticilina și rifampicina). Alte droguri care pot leza rinichiul sînt: fenilindandionul (antivitamină K) methoxifluranul (anestezic), vitamina D (în caz de intoxicație) ș.a. (v. Rinichiul și medicamentele).

Leziunile cronice pot fi datorate abuzului de analgezice și folosirii cronice de laxative, care provoacă hipokaliemie și apoi instalarea unei PNC.

Substanțele antimigrenoase de tipul metisegidei pot induce, printr-o reacție de sensibilizare, o fibroscleroză a țesutului grăsos retroperitoneal cu compresia ureterelor.

Nefropatiile de origine toxică pot fi prevenite prin suprimarea la timp a factorilor toxici.

d) *Nefropatiile vasculare,* în care HTA este factorul dominant, pot fi influențate printr-un tratament antihipertensiv care previne leziunile vasculare intrarenale și prezervă funcția renală prin încetinirea sau oprirea leziunilor de nefroangioscleroză. În cazul unei HTA renovasculare, hidronefrozei sau unei PNC unilaterale, tratamentul chirurgical poate duce la normalizarea HTA și leziunilor vasculare în rinichiul controlateral.

e) *Tulburările metabolice* care însoțesc sau agravează alterările parenchimului renal, mai cu seamă în litiazele metabolice ca: hiperparatiroidismul primar, hiperuricemia, hipercalciuria, hiperoxaluria, acidoza hipercloremică, vor trebui tratate corespunzător atît prin metode chirurgicale (paratiroidectomie, îndepărtarea calculului), cît și prin aplicarea tratamentului medical (regim dietetic, cură de diureză, medicație hipouricemiantă, alcalinizarea urinilor etc.), pentru a evita evoluția către IRC.

II. **Tratamentul care poate ameliora IRC încetinindu-i evoluția.** Există o categorie de boli generale care se complică în mod frecvent cu o nefropatie evolutivă spre IRC. Tratamentul precoce al acestor boli poate opri sau întîrzia evoluția bolii renale.

Astfel, în bolile de sistem, în special în LED, aplicarea unui tratament precoce (corticoterapia în doze mari, imunosupresoarele), poate întîrzia o lungă perioadă de timp evoluția leziunilor renale și ameliora starea funcțională renală.

În caz de gută, ale cărei complicații renale sînt nefrita interstițială și uneori litiaza urinară, tratamentul hipouricemiant și alcalinizarea urinară pot ameliora și opri evoluția bolii.

Apariția complicațiilor renale în diabet poate fi întîrziată printr-o echilibrare cît mai corectă a diabetului și combaterea obezității în diabetul gras.

Pentru evitarea amiloidozei renale secundare se impune tratamentul bolii de bază și, în special, eradicarea oricărui focar supurativ cronic (osteită, osteomielită, sinuzită, bronșiectazie, focare tuberculoase etc.) Remisiuni prelungite au fost obținute uneori în urma suprimării factorului cauzal.

III. **Tratamentul simptomatic.** În cazul cînd nu mai este posibilă aplicarea tratamentului preventiv prin îndepărtarea cauzelor unei IRC, se aplică tratamentul simptomatic care urmărește încetinirea evoluției IRC prin îndepărtarea factorilor agravanți și prevenirea complicațiilor. În acest scop se indică următoarele măsuri terapeutice: 1) măsuri generale, 2) tratament dietetic, 3) tratamentul complicațiilor cardio-vasculare, 4) tratamentul acidozei, 5) tratamentul tulburărilor de excreție a kaliului, 6) tratamentul tulburărilor fosfo-calcice, 7) tratamentul anemiei și tulburărilor hemoragipare, 8) tratamentul tulburărilor neurologice, 9) tratamentul hiperlipidemiei, 10) tratamentul tulburărilor digestive, 11) tratamentul gutei secundare, 12) tratamentul diuretic, 13) tratamentul pruritului, 14) tratamentul IRC în sarcină și 15) administrarea medicamentelor în IRC.

1) *Măsuri generale.* Bolnavul va păstra un repaus prelungit, cu limitarea eforturilor; ortostatismul și eforturile fizice scad capacitatea funcțională a rinichiului lezat prin reducerea FPR, în timp ce repausul și clinostatismul ameliorează circulația renală. Este necesar ca repausul la pat să fie eșalonat zilnic pe un număr de ore, cu atît mai mare cu cît stadiul IRC este mai avansat. Repausul este indicat mai cu seamă la bolnavii cu HTA sau insuficiență cardiacă.

Nu trebuie uitat nici un moment faptul că bolnavii cu IRC se găsesc într-un echilibru biologic cu atît mai precar cu cît funcția renală este mai alterată. De aceea, greșelile dietetice, tulburările digestive, infecțiile intercurente, tulburările circulatorii, pierderile de sînge sau administrarea inadecvată a medicamentelor pot provoca o agravare sau chiar o prăbușire uneori bruscă a funcției renale.

Cu privire la dietă atît medicul, cît și bolnavul trebuie să fie convinși că reprezintă una din metodele de bază în terapia conservatoare a IRC; de aceea, se va respecta regimul dietetic privind cantitatea de proteine, sare, lichide și numărul de calorii.

Tulburările digestive (vărsăturile, diareea), provocate de cele mai diverse cauze, vor fi cu strictețe combătute și compensate, deoarece ele pot provoca dezordini importante ale echilibrului electrolitic și pot agrava în mod brusc starea bolnavilor cu IRC.

Vor fi evitate infecțiile intercurente de orice origine, precum și frigul umed și intemperiile. Este necesar să se aplice un tratament cu antibiotice lipsite de nefrotoxicitate imediat ce a apărut o infecție acută.

Se va supraveghea funcția aparatului circulator, deoarece apariția HTA și a semnelor de insuficiență cardiacă agravează IRC. Se vor evita pierderile sanguine și se vor limita recoltările de sînge pentru examenele de laborator. Se vor suprima, la femei, metroragiile și se va căuta să se reducă menstrele abundente.

Se va avea o grijă deosebită pentru venele bolnavului, care, în stadii mai tardive ale insuficienței, vor fi necesare pentru intervenții terapeutice importante (hemodialize). Instalarea unor fistule arterio-venoase premergătoare dializei pote fi îngreunată sau chiar împiedicată de inflamații cronice și sclerozări ale venelor. De aceea, se vor evita pe cît posibil tratamentele prelungite prin catetere și canule introduse în vene.

O importanță maximă trebuie acordată rolului toxic al unor droguri. La bolnavii cu IRC medicamentele trebuie prescrise cu parcimoniozitate. Drogurile cu acțiune nefrotoxică și cele care se elimină predominant sau exclusiv pe cale renală și care prezintă riscul de a se acumula vor fi evitate sau permise în doze reduse.

Vaccinarea va fi întotdeauna evitată; ea poate avea o influență catastrofală, reprezentînd unul din factorii de agravare brutală a IRC.

Tratamentul operator și anestezia generală reprezintă factori de risc major, deoarece pot duce la o agravare a IRC și uneori la instalarea anuriei. În cazurile în care o intervenție este indispensabilă, se recomandă o hidratare corespunzătoare, cînd nu există contraindicații.

Pentru a preveni factorii agravanți sau pentru a-i depista într-un stadiu precoce, este absolut necesar ca bolnavii cu IRC să fie dispensarizați. Controlul clinic și biologic al acestor bolnavi va fi efectuat cu regularitate de către un medic cu experiență în problemele de nefrologie. Principalele examene ce sînt efectuate pentru controlul periodic al bolnavilor sînt: hematocritul, examenul de urină, urocultura, ionograma sanguină și urinară, creatinina serică (*clearance*-ul), pH sanguin, bicarbonatul standard, ureea, acidul uric, fosfataza alcalină, ECG, radiografia toracelui, examenul fundului de ochi.

2. *Tratamentul dietetic.* Aplicarea unui regim dietetic corect face parte din mijloacele de bază ale tratamentului IRC. În general, în

dieta unui bolnav cu IRC aportul de protide este limitat. Prin limitarea aportului protidic alimentar se urmăreşte, pe de o parte, să se stabilească o raţie protidică alimentară adaptată posibilităţilor de excreţie renală a ureei, sau să se reducă cît mai mult producerea de uree şi metaboliţi toxici din organism şi, pe de altă parte, să se menţină un bilanţ azotat pozitiv, spre a se evita denutriţia protidică. Pentru atingerea acestor obiective, în parte contradictorii, este necesar să fie cunoscute: a) nevoile protidice minime necesare evitării negativării bilanţului azotat şi b) aportul caloric indicat bolnavului.

a) Pentru a preveni catabolismul azotat nevoia minimă de protide este considerată la adult ca fiind de 40 g/24 de ore, în cazul cînd protidele sînt neselecţionate şi de 20—30 g/24 de ore, cînd protidele au o valoare biologică crescută (lapte, ouă, carne). Din punct de vedere practic, aportul protidic nu trebuie redus sub 40 g/24 de ore la bărbat şi 35 g/24 de ore la femeie. Este necesar ca 2/3 din protide să fie de valoare biologică crescută.

Numai la bolnavii cu un grad accentuat de retenţie azotată se poate admite o dietă selectivă, în care protidele sînt reduse la 20—25 g/24 de ore, dar pentru o perioadă limitată de timp, cu scopul de a reduce simptomele uremice.

b) Aportul caloric optim în IRC este considerat între 34—45 calorii/kilocorp/24 de ore la bărbat şi 31—36 calorii/kilocorp/24 de ore la femeie (2). Cea mai mare parte a aportului caloric va fi furnizată din glucide şi lipide. S-a observat că în cazurile cînd glucidele ating sau depăşesc 50% din aportul caloric, ele reprezintă un factor favorizant în apariţia trigliceridemiei crescute, frecvent observată în uremie. De aceea, se recomandă o reducere a glucidelor la 40% şi aportul caloric la 35 calorii/kilocorp/24 de ore.

Lipidele vor fi furnizate din grăsimile polinesaturate.

Din punct de vedere practic, cantitatea de protide permisă va fi în funcţie de gradul alterării renale. Cum creatininemia şi valorile FG sînt consideraţi ca parametrii cei mai valoroşi în aprecierea funcţiei renale, cantitatea de protide permisă va fi de 1 g/kg de greutate corporală/zi, atîta timp cît creatinina nu a depăşit 3 mg%. Dacă creatininemia este situată între 3 şi 6 mg% se va aplica o restricţie protidică, permiţîndu-se 0,5—0,6 g/kg greutate corporală/zi, iar în cazul cînd creatinina serică depăşeşte 6 mg% se poate recomanda un regim de restricţie protidică severă cu 0,35—0,40 g protide/kg greutate corporală/zi, pentru un timp limitat. Mai jos este indicată calcularea cantităţilor de protide permise în funcţie de valoarea creatininei serice şi Cl_{cr}.

Creatinina serică mg %	Cl_{cr}	Raţia protidică
<3	>40	1 g/kilocorp/zi
3—6	>20	0,5—0,6 g/kilocorp/zi
>6	<20	0,35—0,40 g/kilocorp/zi

Controlul unei diete adecvate poate fi apreciat din punct de vedere clinic şi biochimic. Starea clinică generală va trebui să fie mulţumitoare, fără simptome uremice, bolnavul trebuie să-şi conserve masa musculară, nivelul Hb şi să fie capabil de lucru. Din punct de vedere biochimic, valorile ureei sanguine vor fi menţinute la un nivel de 80—150 mg$^{0}/_{0}$, albuminele plasmatice peste 3,5$^{0}/_{0}$, iar electroliţii serici, calciul, fosforul şi fierul la valori normale.

Numeroşi bolnavi cu IRC se găsesc într-o stare de subnutriţie datorită regimurilor hipocalorice. În cazul cînd dieta este drastic hipoprotidică, protidele totale ca şi albumina scad în sînge. Stările de carenţă proteică uşoară pot fi decelate prin determinarea transferinei serice, care apare diminuată.

Stabilirea practică a regimului. În întocmirea practică a regimurilor de restricţie protidică, după stabilirea raţiei zilnice de protide este necesar ca bolnavul să coopereze cu asistenta dieteticiană.

Pentru a facilita realizarea regimului s-au întocmit tabele, în care alimentele sînt clasificate în două categorii: cele cu un conţinut crescut în protide şi al căror consum va fi limitat şi cele cu un conţinut redus în protide sau lipsit de protide care pot fi consumate la discreţie. La alimentele bogate în protide se indică şi porţia, care este echivalentă cu 5 g protide. În funcţie de cantitatea de protide permisă, bolnavul îşi poate alege un număr fix de porţii, fapt care are avantajul de a evita un regim monoton.

Alimente cu conţinut crescut în protide

Fiecare porţie indicată conţine 5 g protide.
Cantităţile se referă la alimentele cîntărite în stare crudă şi curăţite.

Pîine albă nesărată	50 g	Brînză de vaci	35 g
Pîine neagră nesărată	60 g	Frişcă (40$^{0}/_{0}$)	225 g
Făină de grîu	40—50 g	Carne proaspătă (vită, porc, găină)	25 g
Făină de porumb	50 g	Peşte	30 g
Orez	75 g	Ficat	25 g
Lapte de vacă	150 g	Un ou (50 g)	1 buc.
Iaurt	140 g	Ciocolată menaj	75 g
Smîntînă	200 g	Linte	20 g
Sparanghel	200 g	Mazăre verde	75 g
Fasole verde	200 g	Mazăre uscată	20 g
Cartofi noi	300 g	Mazăre conservată	150 g
Cartofi vechi	250 g	Ciuperci	150 g
Fasole uscată	25 g		

Alimente cu conţinut scăzut sau lipsit de proteine, ce pot fi consumate fără restricţie

Pătlăgele roşii
Pătlăgele vinete
Spanac
Varză
Morcovi
Carote
Sfeclă roşie
Ţelină
Ridichi
Castraveţi
Dovlecei
Lăptuci, praz, ceapă

Mere
Pere
Struguri
Piersici
Caise
Banane
Portocale
Lămîi
Grepfrut
Ananas
Curmale

Zahăr
Zaharoase
Dulceaţă
Miere de albine
Ceai
Cafea

Regimurile cu acizi aminaţi esenţiali. Rezultatele obţinute cu ajutorul tratamentului dietetic sînt în funcţie de gradul de alterare al rinichiului. În cazurile în care FG scade <10 ml/min., regimul de restricţie severă cu 20—25 g protide/zi reprezintă un aport excesiv, căruia rinichiul nu-i poate face faţă. Ureea sanguină poate depăşi 300 mg$^0/_0$, apare riscul bilanţului azotat negativ şi denutriţia progresivă. La aceste cazuri, care reprezintă o indicaţie absolută pentru tratamentul prin hemodializă, s-a propus utilizarea acizilor aminaţi esenţiali ca sursă de azot. Giordano (7), Giovannetti şi Maggiori (8) consideră că nevoile azotate ale organismului pot fi extrem de reduse dacă se asigură cei opt acizi aminaţi esenţiali în proporţie optimă, deci 18 g protide/24 de ore (3 g azot) la o dietă bogată în glucide şi lipide. În asemenea condiţii, producţia de uree scade, iar ureea endogenă poate fi reutilizată pentru sinteza aminoacizilor neesenţiali, după ce în prealabil a fost transformată în amoniac de bacteriile intestinale.

Acizii animaţi esenţiali pot fi furnizaţi din ouă şi lapte. Oul este alimentul principal; fiecare ou conţine 5 g protide cu mare valoare biologică. În acest regim, aportul protidic este redus la 2 ouă/zi sau este servit sub formă de preparate de acizi aminaţi esenţiali.

După aplicarea unui asemenea regim ureea sanguină scade în mod sensibil. La fel scade şi ureea urinară. Creatinemia nu se modifică. Perioada de ameliorare este variabilă, de cîteva luni, după care se instalează o stare de denutriţie, astenie, acidoză, anemie şi hiperpotasemie, stare care poate fi ireversibilă.

Acest regim numit „regimul italian“ are o valoare practică redusă.

O altă tentativă de a reduce producerea de uree la bolnavii cu IRC avansată recurge la utilizarea unui regim cu 15 grame protide neselecţionate, la care se adaugă 5—7 acizi aminaţi esenţiali alfa-cetonici sau alfa-hidroxilaţi (14), ca sursă de azot. Metoda pleacă de la principiul că aceşti din urmă derivaţi sînt transaminaţi în ficat plecînd de la radicalul NH$_3$, care provine din degradarea ureei endogene şi care este supusă astfel unui reciclaj total. În acest mod se produc acizii aminaţi esenţiali corespondenţi. După această metodă ar trebui ca producţia de uree să se reducă complet în urma reciclajului total al ureei endogene. Rezultatele obţinute de Walser par a fi încurajatoare, observîndu-se o reducere şi o stabilizare a ureei plasmatice şi un bilanţ azotat neutru pe o perioadă între 6 şi 10 luni. La bolnavii cu azotemie ridicată (>400 mg$^0/_0$), regimul este ineficace.

Apa. La bolnavii cu IRC, în stadiul poliuric, lichidele sînt permise fără restricţie. La pacienţii fără edeme, HTA şi IC este necesară o diureză de aproximativ 1,5—2 l/24 de ore pentru eliminarea metaboliţilor azotaţi. Se vor corecta pierderile de apă prin transpiraţie, febră şi, mai cu seamă, prin vărsături sau diaree.

Pentru administrarea unei cantităţi crescute de lichid se stabileşte un bilanţ al apei, astfel ca aportul lichidian să fie echilibrat cu volumul diurezei din ziua precedentă+pierderile extrarenale de apă (500 ml). Se controlează zilnic volumul urinar, greutatea bolnavului şi eventuala prezenţă a edemelor.

Se recomandă ca volumul de apă ingerat să fie repartizat pe întreaga perioadă de 24 de ore, deci şi în timpul nopţii, pentru evitarea deshidratării nocturne, consecință a nicturiei. Dacă lichidele nu sînt înlocuite, deshidratarea nocturnă duce la diminuarea FPR și la accentuarea simptomelor uremice.

Unii recomandă la bolnavii fără edeme și HTA, în cazul cînd FG>10 ml/min, cura de diureză cu scopul de a elimina o cantitate mai mare de uree. Eliminarea maximă de uree are loc cînd diureza atinge 2 ml/min, adică 2 800 ml/24 ore. Diureza forțată se va aplica cu mare prudență deoarece poate provoca manifestările grave ale intoxicației cu apă (cefalee, confuzie, HTA, vărsături), care pot fi confundate cu simptomele uremiei.

Lichidele vor fi restrînse numai în caz de insuficiență cardiacă, sindrom nefrotic, HTA și IRC avansată cu FG>10 ml/min. La asemenea bolnavi, dacă se depășește un aport lichidian de 1 000—1 500 ml/24 de ore, există pericolul hiperhidratării. Pentru a evita această complicație se impune controlul greutății, a HTA, edemelor și determinării sodiului plasmatic. În cazul unei hiperhidratări acute cu semne de edem pulmonar interstițial este indicată de urgență o hemodializă.

Hiponatremia arată că bolnavul primește o cantitate de apă ce depășește posibilitățile de eliminare ale rinichiului. Această stare poate rămîne asimptomatică sau se poate însoți de semnele intoxicației cu apă. În asemenea cazuri aportul de lichide este limitat drastic și se vor administra doze mari de furosemid (500—1 000 mg/24 de ore). În lipsa unui rezultat satisfăcător, numai tratamentul prin dializă poate fi eficace. Administrarea de sare în această formă de hiponatriemie, reprezintă o eroare gravă, deoarece provoacă o nouă încărcare cu apă a spațiului extracelular.

Sarea. Atît restricția, cît și excesul de sare sînt rău tolerate de bolnavii cu IRC. Aportul de sare este variabil de la caz la caz și fiecare pacient necesită un studiu atent, pentru a se putea administra cantitatea de sare necesară. În cazurile cu poliurie, în special în IRC datorită nefropatiilor interstițiale (rinichiul polichistic și nefropatii tubulo-interstițiale cronice), în care sodiul se pierde într-o cantitate mai mare în mod obișnuit, este necesară administrarea de 4—6 g sare pe zi.

La bolnavii cu IRC fără edeme, insuficiență cardiacă, HTA sau oligurie, restricția de sare este inutilă și imprudentă. Restricția severă de sare la bolnavii cu IRC duce după 10 zile la o scădere cu 30% a FG (9).

În cazurile în care se impune administrarea unei cantități mai mari de sare, se determină, în prealabil, excreția urinară de sodiu în 24 de ore și apoi se administrează cantitatea adecvată, pe cale orală. Regimul cu sare duce la expansiunea LEC și, deci, la creșterea FPR și a FG. Ingestia de apă stimulată de setea provocată de sare crește diureza și eliminările de uree, fosfați și sulfați.

Controlul bilanțului sodat se efectuează în mod regulat la pacienții supuși tratamentului cu diuretice.

În unele cazuri mai puțin comune (PNC, rinichi polichistic, GNC), la care IRC nu se însoțește cu HTA, deci valorile sodiului plasmatic pot fi în limite normale, are loc o eliminare crescută a sodiului, care se manifestă prin semne de deshidratare: sete, adinamie, hipotensiune, tahicardie, dureri musculare, fibrilații musculare, somnolență, stare confuzională, poliurie, scădere FG și creșterea azotemiei. Administrarea de sare și lichide duce la dispariția acestor tulburări. Tabloul clinic de depleție sodică nu trebuie confundat cu acel al uremiei.

Restricția de sare se recomandă la bolnavii cu HTA, insuficiență cardiacă și la cei cu edeme.

3. *Tratamentul complicațiilor cardio-vasculare. HTA.* În mod obișnuit asociația între HTA și IRC se observă, în primul rînd, în nefropatiile glomerulare interstițiale și polichistoza renală și, în al doilea rînd, în HTA malignă.

Există un acord general în privința faptului că existența HTA în orice etiologie, reprezintă unul din factorii importanți de risc cardio-vascular, favorizînd dezvoltarea arteriosclerozei cerebrale și coronariene și apariția insuficienței cardiace. HTA malignă, datorită necrozelor arteriolare, duce la evoluția accelerată a insuficienței renale. De aceea tratamentul antihipertensiv va fi efectuat în mod precoce și cît mai corect.

În aplicarea medicației antihipertensive în IRC se va ține seama de următoarele reguli valabile în tratamentul HTA esențiale: a) rezultatele optime se obțin printr-o terapie asociată; b) posologia optimă trebuie precizată prin tatonare, deoarece nu se poate prevedea în mod exact acțiunea unui drog antihipertensiv la un anumit subiect; c) odată obținut efectul optim, tratamentul va fi menținut pe cît posibil fără modificări și cu aceeași posologie. Medicația nu va fi înlocuită decît în caz de intoleranță; d) tratamentul va trebui să fie de durată, fără termen cronologic; e) tratamentul va trebui controlat periodic din punct de vedere clinic și biologic (determinarea azotemiei, creatininemiei, ionogramei sanguine și urinare, uricemiei); f) dificultăți în aplicarea tratamentului antihipertensiv se obsearvă în stadiul avansat al IRC (preterminal) și în HTA malignă.

Din punct de vedere practic, în IRC moderată tratamentul necesită limitarea cantității de sare (2—4 g/24 de ore) și administrarea zilnică a unui saluretic tiazidic. În cazul cînd bolnavul prezintă edeme, regimul va fi desodat.

Hidrazidele acționează în porțiunea inițială a tubului distal. Spre deosebire de diureticele de ansă ele micșorează eliminarea de potasiu. Cînd *clearance*-ul la creatinină scade sub 30 ml/min, ceea ce corespunde unei creatinine serice peste 1,7 mg$^0/_0$, tiazidele își pierd acțiunea saluretică. În cazul cînd bolnavul prezintă edeme regimul va fi desodat.

Dacă FG $<$ 30—40 ml/min. numai diureticele de ansă sînt active (furosemid sau acid etacrinic), în doze ce trebuie adaptate insuficienței renale care progresează(de exemplu furosemid 40—120—500 mg/24 de ore. Reprezentantul clasic al grupei diureticelor de ansă, furosemidul, inhibă selectiv la nivelul membranei luminale un transportor care mijlocește cotransportul de Na^+, K^+ și $2Cl^-$. Diureticele de tip furosemid au o acțiune rapidă ce atinge maximumul la o oră, efectul lor scăzînd net după 4—5 ore. Diureza mult crescută provoacă o contraregulare marcată („rebound") prin activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Diureticele de ansă de tip etozolină, care este un „predrog" ce devine substanță activă abia prin biotransformare, au o acțiune mai prelungită.

Cînd creatininemia depășește 3 mg$^0/_0$, diureticele în general, cu excepția furosemidului, nu mai au efect natriuretic satisfăcător. Administrarea de furosemid poate însă, datorită hiperuricemiei, agrava filtrarea glomerulară și de aceea impune controlul periodic al uricemiei și eventual administrarea de allopurinol.

Pentru practică este necesar să se știe că sfera de acțiune a diureticelor în raport de funcția renală este următoarea:

Clearence creatinină (ml/min.)	Creatinină plasmatică (mg %)	Diuretic
>50	<1,5	tiazide+antikaliuretic+amilorid hidroclorotiazidă+triamteren thiabutazid>spironoluctonă tiazide
>30	<2,0	chlortalidon xipamid
încă active la <30	încă active la >2,0	diuretice de ansă (furosemid, etozolin)

Pe lîngă eliminarea de sodiu, produsă de diuretice, în insuficiența renală trebuie considerate și efectele lor hemodinamice, ele putînd reduce irigarea rinichiului și filtrarea glomerulară. Tiazidele și antikaliureticele scad rata de filtrare glomerulară, care în cazul reducerii funcției renale constituie un efect secundar primejdios.

Pentru practică rămîne însă stabilit că la bolnavii cu afectare renală și hipertensiune se pot folosi pentru eliminarea sării diureticele de ansă, care nu tulbură hemodinamica renală.

Medicația saluretică, în urma depleției sodate, poate duce la o IR funcțională, care se manifestă prin creșterea azotemiei și creatininemiei, dar care este reversibilă dacă se corectează dezechilibrul extracelular și se normalizează capitalul sodic.

Administrarea de diuretice ce economisesc potasiul (spironolactonă, triamteren) nu este indicată din cauza riscului unei hiperkaliemii (rinichiul insuficient „economisește" el însuși potasiul).

Unii bolnavi răspund favorabil numai la tratamentul diuretic. Dacă nu se obține normalizarea HTA, se adaugă un agent antihipertensiv care diminuează rezistența periferică fără a modifica prea puternic FBR, cum sînt de ex.: reserpina, propranololul, alfa-metildopa, hidralazinele și clonidina.

Asocierea saluretícelor cu unul din drogurile mai sus amintite și stabilirea dozei acestora din urmă se face în etape succesive. În prima etapă se poate recomanda medicația saluretică, de exemplu 80—120 mg furosemid împreună cu reserpina (Hiposerpil) în doze de 0,25—0,50 mg/zi sau cu un betablocant, de ex. propranolol, pînă la o doză de 200—240 mg/24 de ore, sau cu alfa-metildopa, 250—500 mg de 3 ori pe zi.

Dacă rezultatele sînt nesatisfăcătoare, în a doua etapă se va face o combinație de 2 droguri, de exemplu alfa-metildopa cu hidralazină, 100 mg, repartizată în 3 doze (Hipopresol, Hipazin, 3 comprimate/24 de ore) sau cu clonidină, 0,100—0,300 mg/24 de ore.

În stadiul de IRC avansată, regimul desodat strict este indicat numai la bolnavii cu edeme. La cei fără edeme, se recomandă o cantitate redusă de sare spre a menține volemia și a evita riscul scăderii prea accentuate a valorilor tensionale, care poate compromite FG și duce la creșterea marcată a azotemiei și creatininemiei.

La bolnavii cu HTA severă sau malignă, la care valorile TA diastolice nu diminuă cu medicația mai sus amintită (asocierea dintre saluretice și două droguri antihipertensive), se poate adăuga guanetidina (12,5—50 mg/24 de ore) sau minoxidil, 5—10 mg/24 de ore, pînă la o doză maximă de 40 mg/24 de ore. Minoxidilul se administrează în asociere cu propranololul și cu doze mari de furosemid pentru a preveni retenția de sodiu; el poate produce o retenție de apă cu edeme.

Un alt antihipertensiv eficace, cu acțiune vasodilatatorie arteriolară, s-a dovedit și prazosinul, care se administrează în doze de 3—30 mg/24 de ore, în funcție de severitatea HTA.

În HTA malignă în stadiul de uremie, tratamentul antihipertensiv va fi energic, chiar cu riscul diminuării perfuziei renale și recomandării epurației extrarenale (13). S-a observat că unii bolnavi își pot recupera funcția renală fără aplicarea în continuare a tratamentului prin hemodializă.

În cazul urgențelor hipertensive (edemul cerebral, edemul pulmonar, hemoragia cerebrală) se impune, în funcție de tabloul clinic, aplicarea unei terapii de urgență, pe cale parenterală, pentru scăderea HTA diastolice <100 mmHg.

Există un numeros grup de droguri care pot fi administrate în urgențele hipertensive (vezi HTA malignă), însă cele mai preferate sînt nitroprusiatul de sodiu și diazoxidul. Aceste droguri au o acțiune rapidă vasodilatatoare și, fiind lipsite de o acțiune centrală, nu împiedică evaluarea stării de conștiență.

Nitroprusiatul de sodiu (Niprid, Nitropruss) provoacă scăderea imedită a TA după administrarea i.v. în doze de 0,5—8 μg/kilocorp/min. Acțiunea sa durează numai pe perioada administrării. În IRC poate fi toxic, dacă tratamentul depășește 3 zile, în urma formării și acumulării de tiocianat.

Diazoxid-ul (Hyperstat) se administrează i.v. în doze de 5 mg/kilocorp, injectat rapid. Injectat lent își pierde eficacitatea datorită fixării de proteinele serice. Acționează în 1—5 min. și este eficace 4—12 ore. Administrarea prelungită are acțiune hiperglicemiantă. Este contraindicat în HTA însoțită de insuficiență cardiacă, infarct miocardic și angină pectorală, deoarece produce o intensă stimulare a inimii.

Alte medicamente antihipertensoare, care pot fi utilizate parenteral, sînt: reserpina (raunervilul), 2,5 mg i.m., de mai multe ori pe zi; clonidina, 0,150 mg i.m., de 3—4 ori pe zi; alfa-metildopa, 250—500 mg i.v., în perfuzie glucozată, care se poate repeta la 6 ore; hidralazina, 20—60 mg/24 de ore, i.m. sau în perfuzie lentă; poate produce tahicardie, dureri angioase și cefalee. Verapamil, 5—10 mg. i.v.; guanetidin, 10—20 mg i.m. Recent s-au obținut rezultate satisfăcătoare cu prazosin, 5 mg sublingual.

Aplicarea terapiei în urgențele hipertensive va trebui asociată cu furosemid pentru a combate retenția sodată secundară scăderii HTA și cu medicația beta blocantă, care suprimă tahicardia și creșterea reflexă a debitului cardiac.

Insuficiența cardiacă se tratează prin restricție de sare, administrare de diuretice și glicozizi digitalici. În stadiile avansate ale

IRC tratamentul digitalic este ineficace și se însoțește frecvent de semnele intoxicației digitalice. Aceasta se datorește unei acumulări a digitalei în țesuturi și, în special, în miocard, în urma tulburărilor de excreție, eliminarea urinară a drogului fiind extrem de întîrziată. În același timp, apar tulburări de ritm cu atît mai accentuate cu cît dezechilibrele electrolitice sînt mai intense. Dintre glicozizii digitalici se preferă digitoxina, deoarece se elimină la nivelul ficatului, dozele folosite fiind apropiate de cele uzuale. Digoxina, datorită tulburării eliminării sale renale provoacă mai frecvent și mai ales cînd este administrată în doza uzuală o intoxicație digitalică.

În cazurile în care FG diminuă aproximativ la 10 ml/min., iar creatininemia crește la 6—8 mg%, alte preparate digitalice (digoxinele) se vor administra în doze reduse; de exemplu: în prima și a doua zi 3×0,25 mg; a 3-a și a 4-a zi — 2×0,25 mg și apoi, ca doză de întreținere 0,25 mg/zi. Totdeauna este necesar să se corecteze depleția potasică, în special cînd se administrează saluretice sau cînd bolnavul prezintă tulburări gastrointestinale. Cazurile rezistente la tratament se ameliorează cu ajutorul dializei.

Apariția *pericarditei* reprezintă un semn terminal al IRC. Durerile vor fi tratate cu sedative, iar în cazul cînd epanșamentul devine amenințător este necesară puncția evacuatoare.

4. *Tratamentul acidozei* este indicat în cazul cînd bicarbonații standard din sînge scad sub 15 mval/l.

Substanțele cu acțiune alcalinizantă care pot fi utilizate sînt: carbonatul de calciu, bicarbonatul de sodiu, citratul de sodiu, lactatul de sodiu și THAM.

Corectarea acidozei cu ajutorul sărurilor de sodiu se va face cu prudență, deoarece poate duce pe de-o parte la pericolul supraîncărcării cu sodiu (edeme, dispnee, tahicardie, HTA) și, pe de altă parte, la o hipocalcemie latentă care se poate manifesta sub formă de accese de tetanie.

În stările de acidoză moderată se recomandă per os carbonatul de calciu, 5 g/zi, în mai multe prize, citratul de sodiu sub formă de granule efervescente (1 linguriță=1 g bicarbonat de sodiu), precum și amestecul de citrați (Acetolyt), în doze de 2—15 g/zi, în funcție de gradul acidozei.

Utilizarea cea mai largă o are bicarbonatul de sodiu per os sau i.v. Doza uzuală per os este de 3—8 g/24 de ore. În cazurile de acidoză severă, bicarbonatul de sodiu se va utiliza i.v. în soluție hipertonică, 4,2% sau 1/2 M și soluție hipertonică 8,4% sau molară. Lactatul de sodiu se folosește în soluție M/6.

Dozele de substanțe tampon necesare corectării acidozei pot fi calculate după unele formule bazate pe indicii metodei Astrup sau după valorile RA. Pe baza metodei Astrup, cantitatea de mval de tampon=excesul de baze×0,3×greutatea corporală în kg. Cînd se determină numai RA se poate aplica formula următoare: 27 (valoarea normală a RA) — RA a bolnavului×0,3×greutatea corporală în kg=mval Na^+ ce trebuie injectați.

THAM (Trisaminol) se utilizează în soluție izotonică 0,3 molară (3,6%), perfuzîndu-se strict i.v., în mod lent, în doze de 200—500 ml.

Trebuie menționat că tratamentul acidozei se efectuează cu prudență, menținîndu-se o concentrație plasmatică a bicarbonaților între 10—15 mval/l. În același timp, se vor administra și săruri de calciu pentru a evita scăderea calciului ionizat.

Rezultatele tratamentului acidozei metabolice în IRC pot fi eficace numai o scurtă perioadă de timp. Corectarea acidozei poate fi efectuată mai bine prin metodele de dializă.

5. *Tratamentul tulburărilor de excreție a potasiului. Hipopotasemia.* Pierderea potasiului prin urină și tendința către hipopotasemie în IRC se datorește de obicei tratamentului abuziv cu saluretice sau RTA însoțită de hiperaldosteronism secundar.

Cînd deficitul de potasiu este moderat, se recomandă un regim bogat în săruri de potasiu (fructe, legume, carne, lapte) sau administrarea de aldactonă. Cînd sînt necesare cantități suplimentare de potasiu, se va administra o sare de potasiu (ClK), 3—6 g/zi, timp de cîteva zile.

Hiperpotasemia. Modalitățile de tratament ale hiperpotasemiei depind de valorile potasiului seric. În cazul cînd acestea din urmă >7 mval/l și se însoțesc de modificări ale ECG, se impune aplicarea unui tratament de urgență. Un efect terapeutic imediat se observă după administrarea i.v. de ClNa, 10—30 ml, sol 3—5%. De asemenea, se poate recomanda gluconatul de calciu, 100 ml sol. 10% sau o perfuzie cu 200 ml glucoză 40%+40 U insulină. În cazul cînd se asociază și o stare de acidoză marcată, este indicat bicarbonatul de sodiu în doze de 30—50 ml sol. 8,4%.

Acțiunea medicației recomandate mai sus este de scurtă durată — aproximativ 2—6 ore.

Tratamentul hiperpotasemiei va trebui să îndepărteze K^+ din organism și să impună o restricție alimentară a K^+. Îndepărtarea K^+ se face cu ajutorul rezinelor schimbătoare de cationi: polistirensulfonatul de Na (Resonium A) sau rezina schimbătoare în faza de calciu (Serdalit). Rezina se poate administra per os, 20—30 g la 6 ore, sau în microclismă reținută, 200—300 ml+50—100 g rezină. Tratamentul prelungit cu rezine implică primejdia unui aport crescut de Na — resp. Ca. Se poate asocia și sorbitol, care produce o diaree osmotică și mărește pierderea de potasiu.

Pe de altă parte se recomandă evitarea alimentelor bogate în potasiu: fructe și sucuri de fructe (fructe uscate, banane, prune, caise, piersici, portocale, fructe oleaginoase; cacao și ciocolată; carne, pește; cartofii, legumele verzi (spanac, dovleac, roșii, mazăre, ciuperci), legumele uscate. Dacă legumele se fierb și se aruncă apa de fierbere de mai multe ori, ele pierd 2/3 din potasiu.

În general măsurile pentru tratarea hiperpotasemiei sînt următoarele:

- Cînd K^+ seric este 5—6 mmol/l: tratament ambulator cu:
  - restricție dietetică sub 1—2 mg K^+/zi
  - corectarea acidozei
  - diuretice de ansă; uneori purgative (sorbitol)
  - rezine schimbătoare de ioni.
- Cînd K^+ seric depășește 6—6,5 mmol/l: control medical;
  - NaCl sol. 2—5% 10—30 ml i.v. în 10—20 minute (cave edem pulmonar)
  - glucoză sol. 4% 200 ml+40 U.I. insulină
  - hemodializă.

În caz de tulburări de ritm cardiac: calciu i.v.

6. *Tratamentul tulburărilor metabolismului fosfo-calcic şi al osteodistrofiei renale.* Rezultatele tratamentului conservator al osteodistrofiei renale din stadiile avansate ale IRC sînt mediocre. Numai tratamentul preventiv poate fi eficace, prin evitarea creşterii concentraţiei fosfaţilor plasmatici şi diminuarea calcemiei. În modul acesta se previne sau se întîrzie cît mai mult timp instalarea hiperparatiroidismului secundar.

În stadiile precoce ale IRC, cînd fosforemia şi calcemia se găsesc în limite normale însă PTH este moderat crescut, se indică evitarea unui exces al fosfaţilor din alimentaţie, administrarea unui supliment de calciu (1 g/24 de ore) şi prescrierea unor doze reduse, 0,5—1 μg/24 de ore de 1,25 $(OH)_2D_3$ sau 2 μg/24 de ore de 1 alfa-OH-D_3; se va controla calcemia. Dacă apare hipercalcemie, vitaminoterapia se suspendă.

Odată cu progresiunea IRC şi distrugerea nefronilor se instalează hiperfosfatemia, care reprezintă o cauză importantă a creşterii PTH plasmatic. În aceste cazuri, tratamentul urmăreşte diminuarea fosforului plasmatic şi creşterea concomitentă a calciului plasmatic, ambele avînd drept efect scăderea PTH circulant. La aceşti bolnavi, a căror FG este mai redusă de 40 ml/min, se va administra hidroxid de aluminiu (Alucol) în doze de 3—6 g/24 de ore, al cărui efect se exercită la nivelul tubului digestiv, reducînd absorbţia intestinală a fosforului, asociat şi cu gluconat de potasiu 1—2 g/24 de ore. În urma acestui tratament fosforul plasmatic diminuă, calciul plasmatic creşte şi fosfataza alcalină se apropie de normal, fapt ce duce la scăderea PTH circulant (3).

Cînd fosforemia este menţinută sub 4—4,5 mg% se vor administra şi doze moderate de calciu (1 000—1 500 mg/24 de ore), asociate cu 1 μg/24 de ore de 1,25 $(OH)_2D_3$ sau 1-alfa-OH-D_3, care pot corecta hipocalcemia. Aplicarea unui asemenea tratament necesită un control repetat al calcemiei, pentru a depista o creştere periculoasă a acesteia în urma stimulării absorbţiei intestinale a calciului. Totodată se impune şi controlul fosfatemiei, deoarece administrarea continuă a hidroxidului de aluminiu poate duce la o depleţie a fosforului, mai cu seamă la bolnavii hemodializaţi, şi la instalarea unei osteomalacii severe asociată cu stări demenţiale, foarte probabil în urma absorbţiei aluminiului.

În osteodistrofie renală, în special în osteomalacie sau cînd osteomalacia este dominantă, tratamentul cu metaboliţii vitaminei D şi calciu poate da rezultate mulţumitoare după o perioadă de 4—6 luni. În asemenea cazuri, rezistenţa faţă de vitamina D şi metaboliţii săi este extrem de variabilă. Eficacitatea maximă o prezintă 25-OH-D_3, dozele variind între 50—200 μg/24 de ore.

Experienţa clinică arată că osteomalacia survine la bolnavii cu IRC care durează de multă vreme, în special la alcoolici sau la cei care abuzează de barbiturice. Aceste observaţii sugerează că valorile plasmatice scăzute de 25 (OH) vitamină D pot fi consecinţa atît a unui aport insuficient în urma anorexiei, cît şi a inducţiei enzimelor hepatice care accelerează utilizarea colecalciferolului din ficat. Din această cauză, atît în tratamentul preventiv al osteomalaciei, cît şi în cel curativ, se recomandă un regim echilibrat, fără alcool, iar barbituricele vor fi interzise. În timpul aplicării tratamentului se controlează frecvent calcemia, fosforemia şi fosfataza alcalină. Pentru a evita intoxicaţia cu vitamină D, hipercalcemia şi calcificările metastatice, tratamentul va fi întrerupt îndată ce fosfataza alcalină se normalizează; dacă este necesar va fi reluat.

Tratamentul cu metaboliţii vitaminei D_3 este contraindicat în cazurile de osteită fibroasă generalizată datorită unei activităţi excesive a PTH, deoarece duce la calcificări metastatice. La această categorie de bolnavi, la care există hipercalcemie, calcificări metastatice şi leziuni osoase progresive, se recomandă paratiroidectomia parţială, care are drept efect scăderea PTH plasmatic, a fosforemiei, a calcemiei şi a fosfatazelor alcaline.

7. *Tratamentul anemiei şi tulburărilor hemoragice.* Chiar în stadiile avansate, cînd Hb scade la 6—8 g%, anemia este bine tolerată de bolnavii cu IRC. În stadiul uremic, tratamentul anemiei se soldează cu rezultate mediocre. Tratamentul anemiei constă în administrarea perorală de sulfat de fier, 300 mg/zi, sau de alte preparate cu fier (Glubifer, Ferro-gradumet). Asocierea fierului cu histidină pare a da rezultate mai bune. La pacienţii care nu răsund la tratamentul obişnuit, steroizii androgeni şi anabolizanţi (Norbetalon, Decanofort, Decadurabolin) pot creşte hematocritul prin stimularea eritropoetinei.

Aplicarea transfuziilor de sînge în IRC a ridicat numeroase discuţii, multă vreme ele fiind contraindicate, datorită efectului inhibitor asupra eritropoiezei, riscului de hepatită şi sensibilizării la antigenele de transplant. S-a arătat însă că transfuziile efectuate înainte de transplant nu alterează supravieţuirea grefei. De aceea, astăzi, în caz de necesitate, cînd Hb scade sub 6 g% se pot administra transfuzii, de preferat sub formă de masă eritrocitară. Faţă de transfuzia de sînge integral, utilizarea masei eritrocitare prezintă numeroase avantaje: cantitatea crescută în Hb pe unitatea de volum, efect de diluţie mai redus şi diminuarea riscurilor transfuziilor sanguine (supraîncărcare volemică, reacţii febrile, aport redus de sodiu şi citrat, concentraţii reduse de izoaglutinine şi probabil reducerea riscului de hepatită). Uneori în cursul dializei cronice se observă o creştere a hematocritului. Transplantul renal reuşit aduce adesea o ameliorare sau chiar normalizare a hematocritului.

Tratamentul stărilor hemoragipare. Pînă în prezent nu se cunoaşte un tratament medicamentos eficace al stărilor hemoragipare şi tendinţei la hemoragii a bolnavilor uremici. Se va încerca terapia coagulantă cunoscută.

8. *Tratamentul tulburărilor neurologice* observate în cursul IRC trebuie să ţină seama de mecanismele principale care produc aceste tulburări: a) retenţia metaboliţilor neurotoxici, b) leziunile vasculare secundare HTA, c) acţiunile secundare ale unor droguri.

a) *Polinevrita şi encefalopatia uremică* sînt complicaţii secundare „toxicităţii uremice“ şi pot apare numai în stadiile terminale ale IRC. Evoluţia lor depinde de eficacitatea hemodializei periodice.

În cazul manifestărilor *convulsive*, care pot apărea în stadiile ultime ale IRC, se recomandă administrarea de Diazepam i.v., injectat foarte lent, urmat de o perfuzie continuă. Se poate recomanda în continuare fenobarbitalul sau difenilhidantoina, în doze obişnuite.

În toate cazurile în care este posibil, se va efectua şi un tratament etiologic. Se va combate edemul cerebral care apare la pacienţii hiperhidrataţi şi la cei cu HTA severă. Se va trata o eventuală alcaloză sau se va reechilibra osmolalitatea plasmatică în caz de hiponatriemie severă.

b) *Leziunile vasculare secundare HTA.* Prevenirea accidentelor vasculare cerebrale implică un tratament corect al HTA și tulburărilor metabolice asociate.

c) *Tulburările neuro-psihice secundare tratamentelor medicamentoase* pot fi prevenite prin evitarea utilizării unor medicamente antimicrobiene și neurotrope la bolnavii uremici. Medicația antimicrobiană care poate provoca accidente neurologice iatrogene poate fi: penicilina G și penicilinele semisintetice administrate în doze excesive (accidente encefalice), metansulfonatul de colistină (convulsii și starea comatoasă), aminoglucozidele (toxicitate cohleo-vastibulară), nitrofurantoinul, etanbutolul și izoniazida (polinevrite toxice).

Medicamentele neurotrope care pot declanșa frecvent tulburări neuropsihice sînt: benzodiazepinele, fenotiazinele, fenobarbitalul (?), metoclopramida și sărurile de litiu.

9. *Tratamentul hiperlipidemiei.* Pentru a diminua incidența mărită a complicațiilor arteriosclerotice la bolnavii cu IRC este necesară prevenirea sau corectarea tulburărilor metabolismului lipidic. Diminuarea hipertrigliceridemiei necesită instituirea unui regim dietetic sărac în glucide, iar lipidele vor trebui să fie polinesaturate. Un asemenea regim este uneori imposibil de realizat, mai cu seamă la bolnavii supuși și unei restricții protidice deoarece poate duce la un aport caloric insuficient.

Cu privire la aplicarea medicației hipolipemiante de tipul clofibratului, va trebui luat în considerare faptul că acest drog nu este lipsit de toxicitate la bolnavii uremici, deoarece poate provoca semne de mioliză acută. S-a observat (12) că la bolnavii cu IRC și sindrom nefrotic (5), după administrarea de clofibrat pot apare o stare de rău, dureri musculare, creșterea în plasmă a creatin-fosfochinazei, aldolazei și transaminazei și prezența de leziuni histologice musculare.

Tratamentul cu clofibrat poate fi recomandat numai în doze de 500 mg la 2 zile și sub o strictă supraveghere biologică, controlîndu-se în mod repetat dozarea serică a clofibratului și a creatinfosfochinazei.

10. *Tratamentul tulburărilor digestive.* Tulburările digestive din IRC necesită, în primul rînd, corectarea alterațiilor hidro-electrolitice și administrarea medicației antiacide în caz de gastrită sau ulcer. Se recomandă cu deosebire antiacidele pe bază de aluminiu, care au avantajul de a combate și hiperfosfatemia. Se vor evita drogurile cu conținut crescut în fosfor și magneziu, deoarece pot duce la o creștere excesivă a acestor electroliți.

Cimetidina poate fi indicată în IRC, însă în doze reduse, administrîndu-se zilnic 200 mg, de două ori pe zi.

11. *Tratamentul gutei secundare.* Guta secundară se observă rar în IRC. În cazul apariției unei crize de gută se va administra colchicină în doze de 1 mg/24 de ore sau antiinflamatoare nesteroidiene, exceptînd fenilbutazona. Tratamentul va fi continuat cu allopurinol (Ziloric), în doze medii de 100—200 mg/24 de ore. Allopurinolul va fi recomandat și la pacienții cu hiperuricemie importantă (9—10 mg%), cu scopul de a evita depozitele medulare de urați. În IRC avansată, medicația hipouricemiantă poate duce la accidente de intoleranță manifestate prin: prurit,

tulburări digestive, manifestări cutanate și, mai rar, hepatită sau eritrodermie severă, care necesită suspendarea tratamentului.

12. *Tratamentul diuretic.* În afară de indicațiile administrării diureticelor care acționează asupra ansei Henle (furosemid și acid etacrinic) în cursul unor tulburări sau complicații care survin în IRC (HTA, intoxicația cu apă, complicațiile cardiace, stările de retenție hidro-salină), ele au fost recomandate și în afara acestor complicații ca un mijloc de tratament al IRC, însă rezultatele s-au dovedit mediocre. De obicei se preferă furosemidul deoarece este mai bine tolerat. Indicațiile administrării furosemidului în IRC sînt: a) sindroamele nefrotice edematoase cu IRC; b) IRC avansată fără edem; c) menținerea diurezei la bolnavii supuși epurației extrarenale.

a) SN edematoase cu IRC reprezintă o indicație indiscutabilă pentru administrarea furosemidului. De obicei, dozele variază în funcție de starea funcției renale. Cînd FG⩾30 ml/min doza uzuală este de aproximativ 40—80 mg/24 de ore. În cazurile cu IR accentuată, se administrează 120—200 mg/24 de ore. Se poate asocia și un antagonist al aldosteronului pentru a reduce riscurile hipokaliemiei. După îndepărtarea edemelor se efectuează o cură de întreținere cu doze între 80 și 120 mg/zi.

b) IRC avansată fără edeme beneficiază de administrarea de furosemid, urmărindu-se creșterea diurezei, cînd aceasta scade sub 2 l/24 de ore, pentru a întîrzia cît mai mult posibil tratamentul prin hemodializă. Tratamentul cu furosemid în IRC avansată are o valoare practic redusă și poate fi aplicat numai o scurtă perioadă de timp și numai în spital, deoarece necesită o supraveghere foarte strictă a echilibrului biologic. Dozele obișnuite vor fi între 400 și 800 mg/24 de ore. După acest tratament se instituie hemodializa cronică.

c) Menținerea unei diureze la bolnavii supuși hemodializei prin administrarea furosemidului se face cu scopul de a permite o mai mare libertate dietetică în ceea ce privește apa, sodiul și potasiul. Pentru a menține o diureză de aproximativ 1 000—1 500 ml/24 de ore se recomandă o doză zilnică de furosemid între 500 și 1 000 mg/24 de ore. Obținerea unei diureze mulțumitoare se observă numai la 50% din cazuri. În general, dozele mari de furosemid sînt bine tolerate. Furosemidul permite, la bolnavii care mai posedă o filtrație reziduală, menținerea constantă a greutății între ședințele de dializă, favorizînd eliminarea sodiului.

13. *Tratamentul pruritului* este deseori ineficient. Se va încerca medicația antihistaminică, administrarea de lidocaină parenteral, 200 mg în 100 ml ser fiziologic, în perfuzie lentă; heparină sodică, 100 mg la fiecare 12 ore, timp de 3 săptămîni sau fototerapia (iradiația cu ultraviolete). Rezultatele optime se obțin prin aplicarea hemodializei și paratiroidectomiei subtotale.

14. *Insuficiența renală cronică și sarcina.* Sarcina în cursul IRC aduce riscul agravării rapide a azotemiei și al eclampsiei. În IRC avansată în care se instalează de obicei amenoree, sarcina este rar posibilă. Dializa cronică duce adesea la apariția ciclului și permite uneori o sarcină. În cazul unei nefropatii cronice pasibilă de evoluție spre IRC este necesară o investigare atentă pentru a descoperi o eventuală afecțiune ereditară care impune un sfat genetic. Bolnavele cu nefropatie cronică evo-

lutivă trebuie informate despre riscul progresării evoluției bolii spre IRC și despre riscul sarcinii în cursul acesteia. Folosirea de mijloace anticoncepționale nu este indicată, datorită riscului hipertensiunii arteriale (v. și cap. Nefropatia gravidică).

15. *Administrarea medicamentelor în IRC* (10, 11). Dacă la un subiect care prezintă o funcție renală normală administrarea diverselor medicamente în doze uzuale este bine tolerată, la bolnavul cu IRC un grup numeros de medicamente produce manifestări toxice în urma acumulării atît a medicamentelor înseși, cît și prin modificările procesului de transformare metabolică a acestor medicamente.

Prevenirea acumulării medicamentoase și evitarea, pe cît posibil, a riscului toxic secundar necesită unele cunoștințe cu privire la modificările cineticii medicamentelor în cursul IR.

La pacienții cu IR și uremie pot exista perturbări privind: absorbția digestivă, transportul, volumul de distribuție, modificările procesului de transformare metabolică și eliminarea medicamentelor.

a) Absorbția digestivă a drogurilor poate fi numai într-o măsură redusă alterată, fiind încetinită în caz de hipoclorhidrie sau datorită utilizării frecvente de către acești bolnavi a sărurilor de calciu, hidroxidului de aluminiu și rezinelor schimbătoare de ioni care formează complexe insolubile, dificil de absorbit.

b) Transportul a numeroase medicamente are loc prin fixarea lor de proteinele plasmatice. Cînd fracția fixată de proteinele plasmatice diminuă, în urma hipoproteinemiei (sindromul nefrotic), ca și la uremicii disproteinemici, fracția liberă, activă și toxică, va crește. Principalele droguri care se leagă de proteinele plasmatice sînt: sulfamidele, penicilinele, cefalosporinele, ciclinele, cumarinele, fenilbutazona, salicilații, clofibratul și numeroase saluretice (4).

c) Modificările volumului de distribuție pot influența difuziunea medicamentului. Volumul de distribuție este scăzut pentru numeroase droguri în caz de deshidratare, ca și în stările edematoase.

d) Tulburarea procesului de transformare metabolică se manifestă printr-o diminuare a proceselor de acetilare și hidroliză. Procesul de acetilare privește sulfamidele, izoniazida și hidralazina, iar cele de hidroliză explică încetinirea inactivării procainei și anestezicelor locale.

e) Eliminarea a numeroase medicamente ca și a metaboliților acestora are loc pe cale renală. S-a stabilit că *clearance*-ul renal al unui medicament scade direct proporțional cu diminuarea FG adică cu *clearance*-ul creatininei endogene. De asemenea, coeficientul de eliminare (Ke) variază în mod liniar cu *clearance*-ul creatininei. Pentru a aprecia eliminarea renală a unui medicament este necesară cunoașterea timpului de înjumătățire a acestuia ($t\,{}^1/_2$), adică timpul necesar scăderii la jumătate a concentrației plasmatice a medicamentului respectiv.

Timpul de înjumătățire poate fi calculat după anumite formule. De exemplu:

$$t\,{}^1/_2 = \frac{0{,}693}{Ke}$$

În cazurile de IR se observă fie o alungire a timpului de înjumătățire, fie o scădere a coeficientului de eliminare (Ke) pentru anumite substanțe a căror eliminare renală este alterată. Cum valoarea Ke este proporțională cu filtrația glomerulară, determinarea t ½ pentru o anumită substanță medicamentoasă necesită numai cunoașterea FG a unui subiect. Cu ajutorul unei abace se poate determina coeficientul de eliminare (Ke) pentru medicamentul respectiv și se poate calcula timpul de înjumătățire. Astfel, stabilirea posologiei medicamentului va fi adaptată gradului de insuficiență renală (v. și cap. Rinichiul și medicamentele).

Aplicarea medicației antiinfecțioase. Dintre medicamentele cu largă aplicare în IRC, medicația antiinfecțioasă ocupă locul principal. Ținînd seamă de mecanismele prin care se exercită acțiunea toxică medicamentoasă, menționate mai sus, administrarea antibioticelor și chimioterapicelor la bolnavii cu funcție renală deficitară impune, pe de o parte, o bună cunoaștere a cineticei drogului respectiv și, pe de altă parte, cunoașterea gradului de deficit funcțional renal. Pe baza acestor date se recomandă ca la bolnavii cu IRC care necesită un tratament antiinfecțios să se precizeze: a) alegerea drogului celui mai indicat, b) stabilirea posologiei și ritmului de administrare și c) criteriile de supraveghere a tratamentului.

a) *Alegerea antibioticului.* În alegerea antibioticului care poate fi administrat la un bolnav cu IRC ne vom orienta după sistematizarea antibioticelor în două mari grupuri: 1) antibiotice care pot fi recomandate în IRC în doze obișnuite sau eventual mai scăzute (tabelul 26.2) și

Tabelul 26.2

Antibiotice care pot fi recomandate în IRC
(în doze obișnuite sau mai scăzute)

Acidul fusidic
Cefalosporinele (cefalexina și cefalotina), deoarece se acumulează moderat, pot fi prescrise odată pe zi, în loc de 4—6 prize ca la subiectul normal.
Cloramfenicolul (nu se vor depăși 10 zile de administrare)
Clindamicina
Doxycyclina (Vibramicina)
Eritromicina, etionamida, josamicina
Meticilina (doză <6 g/zi)
Novobiocina, oleandomicina
Oxacilina, cloxacilina și dicloxacilina
Penicilina G (doze mai reduse de 5 000 000 U/zi)
Pristinamicina
Rifampicina, Virginamicina

2) antibiotice care nu pot fi administrate decît în caz de strictă necesitate, deoarece se elimină predominant sau exclusiv pe cale renală și prezintă riscul, mărit prin acumulare, de nefrotoxicitate și neurotoxicitate. În această categorie trebuie menționate: aminoglucozidele, colistina, cefaloridina, vancomicina ș.a. (v. tabelul 26.3).

b) *Stabilirea posologiei și ritmului de administrare.* Pentru a evita acumularea și manifestările toxice ale antibioticelor din grupul 2, posologia va fi adaptată în funcție de gradul de alterare a funcției renale și de timpul de înjumătățire (t ½) a concentrației plasmatice a antibioticului respectiv.

Pentru uzul practic s-au întocmit diverse scheme terapeutice sub formă de tabele, care permit o consultare rapidă și în care se recomandă

Tabelul 26.3

Denumirea antibioticului	Interval între doze Insuficiența renală			
	normală	ușoară	medie	severă
Aminoglicozidele: (Gentamicina, amikacina, tobramicina, netilmicina, dibekacina, sisomicina, lividomicina, ribostamicina)	8 ore	8—12 ore	12—24 de ore	48—72 de ore
Colistina, Polimixina	12 ore	24 de ore	36—60 de ore	60—90 de ore
Etambutol	24 de	24 de ore	24—36 de ore	48 de ore
Acidul nalidixic	6 ore	6 ore	6 ore	se evită
Nitrofurantoin	6 ore	6 ore	se evită	se evită
Ampicilina	6 ore	6 ore	9 ore	12 ore
Carbenicilina	4 ore	4 ore	6—12 ore	12—24 de ore
Tetraciclina	8 ore	8—12 ore	24—36 de ore	se evită
Vancomicina	8—12 ore	24—72 de ore	72—240 de ore	240 de ore
Cotrimoxazol	12 ore	12 ore	12 ore	se evită

posologia în funcție de gradul de alterare a funcției renale. În acest sens, în tabelul 26.3 se indică intervalul de timp care trebuie respectat între prize la subiectul cu funcția renală normală, cu IR ușoară ($Cl_{cr}>30$ ml/min); IR moderată ($Cl_{cr}=10—30$ ml/min) și IR severă ($Cl_{cr}<10$ ml/min).

Este de preferat ca prima doză prescrisă să fie cea obișnuită, pentru a se obține o concentrație inițială suficientă în sînge și țesuturi, dozele ulterioare urmînd a fi administrate la intervale mai mari. O altă metodă constă în diminuarea dozelor și administrarea antibioticului la același interval de timp ca la subiectul normal.

c) *Supravegherea tratamentului* va fi efectuată cu atenție, pentru a depista din timp apariția unor eventuale fenomene toxice sau a semnelor de agravare a funcției renale, cît și pentru a verifica eficacitatea terapeutică.

Evitarea unor concentrații toxice necesită, în mod repetat, determinarea concentrației sanguine a medicamentului.

În cazul aplicării aminoglucozidelor se vor controla semnele de ototoxicitate, atît prin examenul clinic, cît și prin examene de specialitate.

Starea funcțională renală poate fi apreciată prin determinarea creatininemiei, Cl_{cr}, azotemiei și examenul urinii (proteinurie, sediment urinar).

Eficacitatea terapiei va fi controlată prin examenul clinic și de laborator (uroculturi, hemoculturi) și examenul altor produse biologice.

Administrarea altor medicamente în IRC. În afara medicației antiinfecțioase, tratamentul IRC necesită aplicarea unor medicamente care adeseori pot duce la acumulare excesivă și la apariția efectelor toxice.

În cele ce urmează, vom trece în revistă cele mai importante grupe de medicamente, menționîndu-le pe acelea care pot fi administrate fără pericol de acumulare, ca și drogurile al căror dozaj va trebuie să fie redus.

1. *Medicația antihipertensivă.* Drogurile antihipertensive care pot fi administrate în doze uzuale sînt: diazoxidul, dihidralazina, metildopa, minoxidilul, nitroprusiatul, prazosinul, propranololul și reserpina. Numai guanetidina și clonidina se vor administra în doze mai reduse și la intervale mai mari.

2. *Medicația cardio-vasculară.* Dintre glicozizii digitalici, digoxina, a cărei eliminare este de 70% pe cale renală, poate duce ușor la fenomene toxice. Evitarea acestora din urmă necesită o reducere importantă a dozelor (1/2 sau 1/3) și mărirea intervalului de administrare.

Digitoxina poate fi administrată în doze obișnuite, deoarece se elimină în cea mai mare parte pe cale hepatică.

Strofantina va fi aplicată numai în urgențe și pe o perioadă scurtă de timp.

La bolnavii cu IR, tratamentul digitalic va fi atent controlat, avînd în vedere eventualitatea unor stări de hipokaliemie, în urma utilizării medicației diuretice.

Dintre aritmice, chinidina și procainamida necesită o reducere a dozelor, în timp ce xilina și propranololul pot fi administrate în dozele obișnuite.

3. *Diureticele.* În IRC sînt indicate și bine tolerate furosemidul și acidul etacrinic în doze crescute. Sînt contraindicate, mai cu seamă în IRC severă, diureticele tiazidice, antagoniștii aldosteronului, acetazolamida și diureticele mercuriale.

4. *Sedativele și tranchilizantele.* Se indică o reducere importantă a dozelor și mărirea intervalului de administrare în cazul recomandării de: clorpromazină, proclorpromazină, meprobamat și fenobarbital.

Pot fi recomandate fără reducerea dozelor uzuale: diazepamul, cloralhidratul, paraldehida, glutetimida, pentobarbitalul, amobarbitalul și secobarbitalul.

5. *Anestezicele.* Methoxyfluranul, care este un gaz anestezic pe bază de fluor, poate provoca IRC printr-o creștere a oxalatului de calciu plasmatic și precipitarea cristalelor de oxalat de calciu în lumenul tubular.

S-au semnalat tulburări funcționale renale după asocierea anestezicelor cu morfină, meperidină și barbiturice.

6. *Antidiabeticele.* Insulina poate fi administrată în doze mai reduse, deoarece timpul de înjumătățire este mai mare la bolnavii cu IRC avansată. Tolbutamida poate fi administrată în doze uzuale, însă cu mărirea intervalului între doze, de asemenea buforminul (Silubinul). Clorpropamida și glibenclamidul vor fi evitate deoarece pot produce stări hipoglicemice prelungite.

7. *Anticoagulantele.* Heparina se va administra în doze mai reduse, iar apoi va fi adaptată după rezultatul timpului de coagulare. Acenocumarolul (Trombostop) și fenoprocumarolul se pot administra în doze uzuale, însă sub controlul strict al timpului de protrombină.

8. *Imunosupresoarele.* Clorambucilul și ciclofosfamida pot fi administrate în dozele uzuale, fără modificarea intervalului între doze, în timp ce azathioprina se administrează în doze mai reduse și la intervale mai mari, deoarece se elimină pe cale renală.

9. *Substanțele iodate.* Accidentele renale se observă extrem de rar după utilizarea produselor iodate moderne. În afară de reacțiile alergice la iod, se pot observa și reacții nefrotoxice directe, manifestate printr-o nefrită tubulo-interstițială acută.

Trebuie semnalat riscul bine cunoscut de accidente renale după urografia i.v. la bolnavii cu mielom multiplu și agravarea funcției renale, la unii uremici, în special la diabetici.

10. *Alte diverse medicamente.* Pot fi utilizate în dozele obișnuite următoarele medicamente: codeina, corticosteriozii, izoprenalina, levodopa, phenitoina, scopolamina, teofilina, tubocurarina.

Vor fi reduse dozele sau mărit intervalul de administrare pentru următoarele droguri: aleopurinol, colchicină, cimetidină, indometacină, paracetamol și trimetadion.

Vor fi evitate: atropina, EDTA, fenacetina, fenilbutazona, phenilindandion, metotrexat, penicilamină, preparate mercuriale, de bismut și aur, salicilații și aminofenazona.

BIBLIOGRAFIA

1. BENNET M. W., SINGER I., GOLPER T., FEIG P., COGGINS C. J. — Guidelines for drug therapy in renal failure, *Ann. Intern. Med.*, 1977, 86, 754.
2. CALLOWAY D. H. — Recommended dietary allowances for protein and energy, *J. Amer. diet. Ass.*, 1974, 64, 157—169.
3. CLARKSON E. M., LUCK V. A., HYNSON W. V., BAILEY R. R., EASTWOOD, WOODHEAD J. S., CLEMENTS V. R., O'RIORDAN J. L. R., WARDENER H. E. — The effect of aluminium hydroxide on calcium, phosphorus, and aluminium balances, the serum parathyroid hormone concentration and aluminium content of bone in patients with chronic renal failure. *Clin. Sci.*, 1972, 43, 519—531.
4. FABRE J., BALANT L., CHAVAZ A. — Acquisitions récentes sur le maniement des médicaments dans l'insuffisance rénale. In: Actualités néphrol. Hôp. Necker, Flammarion, Paris, 1974, 7.
5. FABRE J., DENIZOT M., WILDI E., MICHELI H., BERTHOUD S. — Pouvoir hypolipémiant et action myotoxique du clofibrate en cas de syndrome néphrotique. *Praxis*, 1973, 62, 732—737.
6. FAILASTRE J. P., FABRE J. — Médicaments et insuffisance rénale. *Rev. Prat.* (Paris), 1980, 30, 2539—2543.
7. GIORDANO C. — Use of exogenous and endogenous urea for protein synthesis in normal and uremic subjects. *J. Lab. clin. Med.*, 1963, 62, 631—645.
8. GIOVANNETTI S., MAGGIORE K. — A low nitrogen diet with protein of high biological value for severe chronic uremia, *Lancet*, 1964, I, 1000—1003.
9. LEVIN D. M., CADE R. — Influence of dietary sodium on renal function in patients with chronic renal failure. *Ann. int. med.*, 1965, 62, 231—238

27

TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI RENALE PRIN HEMODIALIZĂ

Introducere. În insuficiența renală acută severă și prelungită și în insuficiența renală cronică decompensată, mecanismele compensatorii ale organismului sînt depășite, se instalează tulburări grave ale homeostaziilor și moartea este iminentă dacă nu se intervine prin mijloace terapeutice energice. Acestea, achiziții ale ultimelor patru decenii, sînt cunoscute sub denumirea de tehnici de epurare extrarenală. Titulatura aceasta nu este cea mai potrivită, deoarece prin utilizarea acestor tehnici nu se realizează numai „curățirea“ organismului de substanțe toxice neeliminate de rinichiul afectat, dar și — fapt cel puțin tot atît de important — o reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică a organismului.

Mijloacele moderne de tratament al insuficienței renale sînt: hemodializa, ultrafiltrarea secvențială, dializa peritoneală, hemoperfuzia, hemofiltrarea și terapia orală cu substanțe adsorbante. Dintre acestea se va prezenta mai pe larg hemodializa, care este tehnica cea mai folosită în prezent.

Definiție. Istoric. Hemodializa este o metodă terapeutică prin care sîngele uremic sau care conține alte toxine, pus în contact în afara organismului cu o soluție hidro-electrolitică, prin intermediul unei membrane semipermeabile, este depurat de substanțele acumulate și reechilibrat hidro-electrolitic și acido-bazic.

Termenul de dializă a fost introdus la mijlocul secolului al XIX-lea de chimistul scoțian Thomas Graham, inițiatorul studiului chimiei coloizilor. Graham a constatat că o membrană din colodiu are proprietatea de a fi permeabilă pentru cristaloizi și impermeabilă pentru coloizii dintr-o soluție.

De la această descoperire, căreia Graham i-a întrevăzut posibile aplicații în medicină, și pînă la marea dezvoltare a hemodializei în prezent, au fost realizate progrese deosebite, care au dus la ameliorarea continuă și creșterea performanțelor hemodializei.

La 10 noiembrie 1912, Abel, Rowntree și Turner au efectuat prima hemodializă, la cîine, utilizînd membrane din colodiu, iar ca anticoagulant hirudina.

Georg Haas a realizat prima hemodializă la om, la 18 februarie 1926, la o pacientă în vîrstă de 20 de ani, cu uremie terminală, fără efect terapeutic.

În anul 1926, a fost introdusă în terapeutică heparina, iar după 1930 a fost comercializat celofanul, material folosit și pentru hemodializă cu începere din anul 1937.

Adevăratul inițiator al hemodializei, ca metodă de tratament, este medicul olandez Willem Johan Kolff, care, în perioada 1943—1944, a dializat 17 pacienți, din care 15 cu IRA, utilizînd celofanul ca membrană de dializă și un aparat de construcție proprie. Prima dializă încununată de succes a fost realizată de Kolff în anul 1946, la o pacientă cu IRA.

Ulterior, aparatele și materialele de dializă s-au perfecționat continuu, iar hemodializa s-a impus ca o metodă valoroasă de tratament al IRA. Ea nu putea fi însă utilizată în IRC, deoarece nu se găsea modalitatea de conectare repetată a pacienților la rinichiul artificial; la fiecare dializă se cateteriza o arteră și o venă, care se ligaturau la terminarea dializei.

În 1960, Quinton, Dillard și Scribner au introdus în practică șuntul arterio-venos, cunoscut astăzi ca șunt extern Quinton—Scribner și, prin aceasta, s-a deschis posibilitatea tratamentului IRC prin hemodialize repetate (cronice sau iterative).

Primul pacient inclus în program de hemodializă cronică, la 9 martie 1960, de colectivul lui Scribner, la Seattle, un bărbat în vîrstă de 39 de ani, a fost dializat pînă în anul 1970, cînd a murit datorită unui infarct miocardic.

Alte momente importante din istoricul hemodializei sînt:

— inițierea hemodializei la domiciliu, în anul 1961, în Japonia;

— utilizarea acetatului de sodiu, în locul bicarbonatului de sodiu, la soluția de dializă, în 1964;

— introducerea fistulei arterio-venoase Cimino—Brescia ca modalitate de abord vascular al pacienților pentru hemodializă cronică, în 1966;

— înființarea unui organism științific internațional pentru colaborare în domeniul hemodializei și transplantului renal, Asociația Europeană de Dializă și Transplant — E.D.T.A. — la 26 septembrie 1964.

Îndeosebi după 1965, hemodializa cronică s-a dezvoltat impresionant, în prezent fiind în lume în program de dializă peste 200 000 de pacienți cu IRC.

PRINCIPIILE FIZICO-CHIMICE ALE HEMODIALIZEI

Schematic, hemodializa constă în asigurarea circulației sîngelui uremic, recoltat dintr-o arteră, cu ajutorul unei pompe, prin rinichiul artificial, numit și dializor, după care sîngele este restituit într-o venă a bolnavului (fig. 27.1).

În dializor se produc schimburi între sînge și o soluție hidro-electrolitică, soluția de dializă, prin intermediul membranei semipermeabile a dializorului. Aceste schimburi apar datorită diferențelor de concentrație a substanțelor din cele două soluții — sîngele și soluția de dializă —, diferențelor de presiune între cele două lichide, precum și datorită proprietăților speciale ale membranei semipermeabile a dializorului.

În hemodializă intervin următoarele procese fizico-chimice: 1 — difuziunea, 2 — osmoza, 3 — ultrafiltrarea.

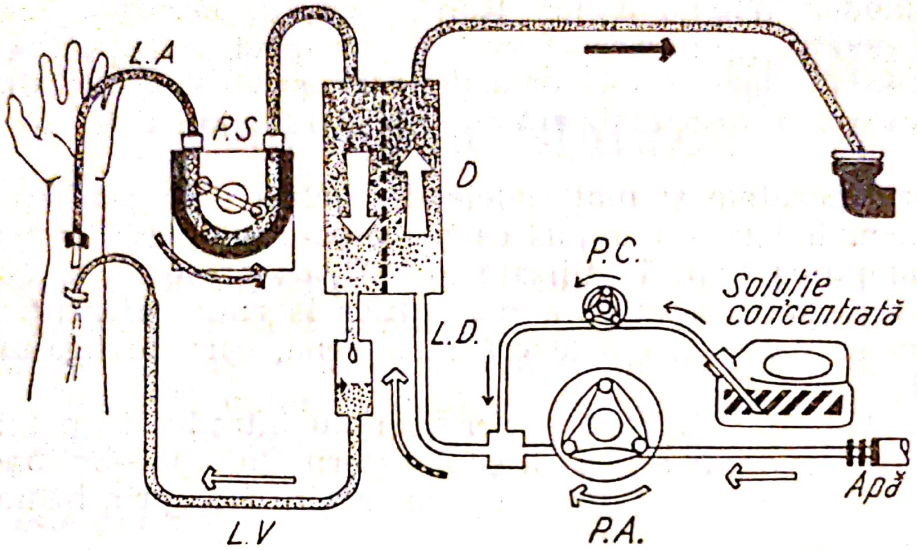


Fig. 27.1. Circuitul sîngelui și al soluției de dializă:
LA=linia arterială; *PS*=pompa de sînge; *D*=dializor; *LV*=linia venoasă; *PA*=pompa de apă; *PC*=pompa de concentrat; *LD*=linia dializantului.

1. **Difuziunea** substanțelor prin membrana dializorului este un fenomen pasiv, care se datorește mișcărilor browniene ale constituenților sîngelui de o parte a membranei și a celor din soluția de dializă de cealaltă parte a membranei. Difuziunea implică trecerea numai a substanțelor dizolvate, nu și a solventului, adică a apei.

Cantitatea de substanță care difuzează depinde de următorii factori:

— diferența de concentrație a substanțelor din sînge și a celor din soluția de dializă;

— permeabilitatea membranei de dializă;

— suprafața membranei de dializă.

a) *Diferența de concentrație* a unei substanțe de o parte și de cealaltă a membranei face ca substanța să treacă din soluția în care se află în concentrație mai mare în soluția mai puțin concentrată, tinzînd să egalizeze concentrațiile celor două soluții. Rezultă că, pe unitatea de timp, cantitatea de substanță care traversează membrana de dializă este proporțională cu diferența de concentrație a substanței între cele două soluții. În fig. 27.2 sînt reprezentate schematic schimburile care au loc între sînge și soluția de dializă.

— *Compoziția sîngelui uremic* a fost discutată în capitolul „Insuficiența renală". Acumularea în organism a unor substanțe în concentrații anormale se datorește, în primul rînd, insuficienței funcției excretorii a rinichiului, dar și unor perturbări metabolice, care apar atît în IRA, cît și în IRC. În tabelul 27.1 sînt prezentate o parte din tulburările sanguine caracteristice insuficienței renale.

— *Compoziția soluției de dializă.* Soluția de dializă sau dializantul (impropriu denumită și „baia“ de dializă) este o soluție hidro-electrolitică necesară pentru a asigura un mediu de schimb sîngelui, în cursul dializei, în vederea corectării tulburărilor hidrice, electrolitice și acido-bazice din uremie.

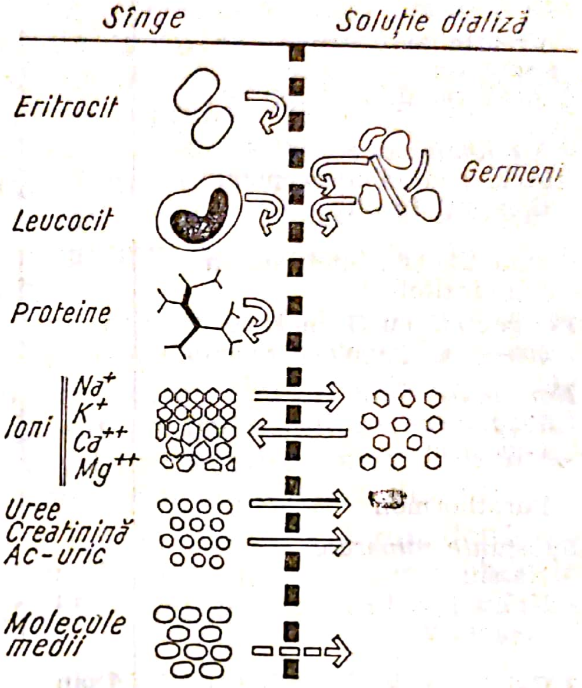


Fig. 27.2. Schimburile între sînge și soluția de dializă.

Inițial s-au utilizat soluții de dializă cu o compoziție identică sau foarte apropiată de cea a lichidului interstițial. Experiența acumulată ulterior a dus la corectarea concentrației unor constituenți.

Dializantul este o soluție apoasă care conține cationi (Na^+, K^+, Ca^{++}, Mg^{++}) și anioni (Cl^-, bicarbonat sau acetat). În funcție de concentrația acestor constituenți există numeroase formule de soluții de dializă.

În IRA, în care tulburările hidroelectrolitice sînt foarte variate și variabile, uneori de la o zi la alta, compoziția dializantului trebuie adaptată tabloului biologic de moment al bolnavului.

În IRC în stadiul de uremie depășită, bolnavul se află de obicei în echilibru hidro-electrolitic, dacă se respectă programul de dialize și dieta, și din această cauză se pot folosi soluții de dializă standardizate Soluția cea mai utilizată în IRC are următoarea compoziție: $Na^+=135$ mEq/l; $K^+=1{,}5—2$ mEq/l; $Ca^{++}=3{,}5$ mEq/l; $Mg^{++}=1{,}5—2$ mEq/l; $Cl^-=107$ mEq/l; $CH_3COO^-=35$ mEq/l.

Utilizarea glucozei în soluția de dializă nu este obligatorie. Cînd se folosește un dializant cu osmolaritate scăzută, se poate adăuga glucoză în concentrație de 2—4 g/l, pentru corectarea osmolarității.

b) *Permeabilitatea membranei de dializă.* Difuziunea fiind un fenomen pasiv, nu se produce decît dacă molecula respectivei substanțe are dimensiuni mai mici decît porii membranei semipermeabile. O moleculă cu cît este de dimensiuni mai mici cu atît va traversa mai ușor membrana.

Pentru dializă se folosesc membrane semipermeabile, care au următoarele proprietăți:

— sînt impermeabile pentru elementele celulare (celulele sanguine, microorganismele din soluția de dializă) și pentru proteine;

— sînt permeabile pentru molecule de dimensiuni mici (ioni, apă, uree, creatinină, acid uric, glucoză, aminoacizi ș.a.);

Tabelul 27.1

Principalele tulburări din insuficiența renală

Substanța	Valoarea	Consecințe clinice
Cataboliți azotați		
Uree	↑	Peste 300—400 mg/dl determină tulburări digestive și neurologice
Creatinină	↑	Fără efect toxic
Acid uric	↑	Gută secundară
Acid guanidino-succinic	↑	Sindrom hemoragipar prin depresia factorului 3 plachetar
Metilguanidina	↑	Tulburări digestive și neurologice
Acid guanidino-propionic	↑	Hemoliză prin inhib. G6PD
Compuși fenolici	↑	Sindrom hemoragipar prin trombopatie
Dimetil- și trimetilamina	↑	Neurotoxice
Mioinozitol	↑	Neurotoxic *(in vitro)*
Polipeptide cu G. mol. de 500—2 000 („molecule medii“)	↑	Polinevrită, pericardită, encefalopatie (?)
Hormoni		
Insulină	↑	Crește toleranța la glucide
Glucagon	↑	Crește catabolismul proteic și gluconeogeneza din amoniac (?)
Parathormon	↑	Osteodistrofie uremică
Substanțe minerale		
Natriu	↑ sau N sau ↓	Modificarea tensiunii arteriale
Kaliu	↑ sau N sau ↓	Tulburări de ritm cardiac
Magneziu	↑	Tulburări de excitabilitate musculară
Calciu	↑ sau N sau ↓	Osteomalacie sau/și calcificări metastatice
Fosfați	↑	Tulburări de echilibru acido-bazic
Sulfați	↑	Scăderea absorbției intestinale a Ca. Hiperhidratare celulară
Bicarbonat	↓	Acidoză
Apa	↑ sau N sau ↓	Hiperhidratare. Hipervolemie, Deshidratare, Hipovolemie.

Tabelul 27.2

Concentrații minime, medii și maxime ale soluției de dializă

Substanța	Concentrația în nEq/l		
	Minimă	Medie	Maximă
Natriu	125,0	135,0	140,0
Kaliu	0	2,0	5,0
Calciu	3,0	3,5	5,0
Magneziu	0,5	1,5	2,0
Clor	96,8	105,0	130,0
Acetat	33,0	35,0	40,0
Osmolarit. (mOsm/l)	258,3	282,0	322,0

— au o permeabilitate limitată pentru molecule de dimensiuni mijlocii, cu greutate moleculară între 500 și 2 000, care conform teoriei lui Babb și Scribner, avînd o dializanță mai redusă, sînt responsabile de apariția unor complicații: polinevrita, pericardita și posibil encefalopatia de dializă.

c) *Mărimea suprafeței de dializă* influențează cantitatea de substanță care poate traversa prin difuziune membrana. Rezultă că un dializor, cu cît are suprafața membranei mai mare, cu atît va fi mai eficace. Aceasta a permis lui Babb și Scribner să elaboreze ipoteza „metru pătrat×oră“, conform căreia pentru un anumit tip de membrană este necesar să se efectueze un anumit număr de ore de dializă pe săptămînă, calculul făcîndu-se pentru dializoarele cu suprafața de 1 m². Pe baza experienței clinice și a datelor de laborator, s-a ajuns la concluzia că la dializoarele cu membrana din Cuprophan, cu suprafața de 1 m², la bolnavii dializați iterativ trebuie să se facă 18 ore de dializă pe săptămînă. Rezultate mai bune se obțin cu programul de 3 dialize a cîte 6 ore, decît cu cel de 2 dialize a 9 ore săptămînal.

Cu dializoare avînd suprafața de 2 m² durata unei dialize s-a redus la 3 ore, dar nu sînt perspective ca prin construcția unor dializoare cu suprafață mai mare să se reducă timpul afectat dializei sub limita de 3 ore, deoarece ar rămîne timp insuficient pentru echilibrarea sîngelui cu lichidul interstițial și al acestuia cu cel intracelular, pentru eliminarea substanțelor uremice, ceea ce ar scădea din eficacitatea dializei.

2. **Osmoza** este fenomenul prin care moleculele de apă din două soluții de concentrații diferite, despărțite printr-o membrană permeabilă la apă, au tendința de a egaliza concentrațiile soluțiilor, trecînd din soluția diluată în soluția mai concentrată.

Osmoza intervine cînd presiunea hidrostatică este egală între cele două soluții și, din această cauză, are o importanță redusă în hemodializă, unde este anulată de diferențe de presiune transmembranară.

3. **Ultrafiltrarea** este procesul prin care membrana de dializă este traversată de o cantitate de solvent împreună cu substanțele dizolvate în acesta, ca urmare a diferenței de presiune existentă între cele două soluții separate de membrana respectivă. Diferența de presiune se realizează fie prin exercitarea unei presiuni pozitive, fie prin realizarea unei presiuni negative în una din soluții, fie prin combinarea celor două procedee (presiune pozitivă în una din soluții și, concomitent, presiune negativă în cealaltă soluție). Cantitatea de lichid care traversează, în aceste condiții, membrana de dializă se numește ultrafiltrat. În hemodializă, sensul presiunii de ultrafiltrare este întotdeauna dinspre sînge spre soluția de dializă (presiune pozitivă în compartimentul sanguin al dializorului sau presiune negativă în compartimentul soluției de dializă, sau combinarea lor), astfel încît în timpul dializei din sînge în soluția de dializă trece o cantitate de ultrafiltrat. Aceasta permite menținerea pacienților în echilibru hidric, avînd în vedere tendința bolnavilor cu IRC de a fi în bilanț pozitiv de apă, majoritatea fiind oligo-anurici.

Trebuie reținut faptul că ultrafiltratul conține în apă toți constituenții sîngelui care pot traversa membrana de dializă. Dializanța moleculelor de dimensiuni medii este mai bună în condițiile ultrafiltrării decît prin difuziune.

DIALIZOARELE

Dializorul este elementul tehnic esențial al hemodializei, dispozitivul în care se produc schimburile între sîngele uremic și soluția de dializă.

Există mai multe tipuri de dializoare, dar la orice dializor se descriu următoarele structuri funcționale (fig. 27.3): membrana de dializă, compartimentul sanguin, compartimentul soluției de dializă.

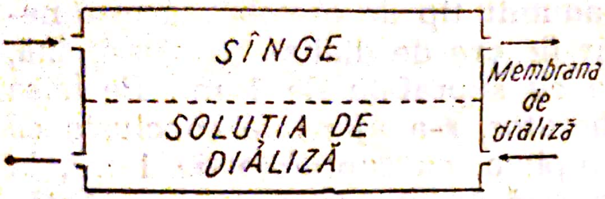


Fig. 27.3. Schema unui dializor.

1. **Membrana dializorului** este o membrană semipermeabilă, prin care se realizează hemodializa.

a) *Structura chimică.* Membranele din nitroglicerină folosite de Abel, Rowntree și Turner în dializa la cîine (1912) și cele din celofan utilizate inițial de Thalhimer (1937) și de Kolff (1943) sînt de interes istoric.

În prezent, membranele cele mai răspîndite utilizate la construcția dializoarelor sînt:

— membrana din Cuprophan (cupramoniuceluloză);
— membrana din acetat de celuloză;
— membrana din poliacrilonitril.

Varietatea de membrane testate sau aflate în prezent în studiu este mult mai mare (tabelul 27.3).

b) *Grosimea membranei* influențează atît difuzibilitatea substanțelor, cît și ultrafiltrarea. În general, cu cît membrana este mai subțire cu atît are indici de dializanță mai buni. Cuprophanul utilizat la fabricarea diverselor tipuri de dializoare are grosimea de 10—18 μ.

Tabelul 27.3

Natura membranelor folosite pentru hemodializă

Membrane din celuloză
- Cuprophan (cupramoniuceluloză)
- Acetat de celuloză
- Celuloză tratată cu clorură de zinc

Membrane necelulozice
- Polimeri solubili în apă:
  - Poli-N-vinilpriolidon
  - Polivinilalcool
  - Polielectroliți precipitanți (sulfonat de polistiren+polivinilbenziltrimetil)
- Polipeptide:
  - Poli-alfa-aminoacizi
  - Colagen
- Copolimeri:
  - Copolieter-ester
  - Copolieter-uretan
  - Copolieter-policarbonat

În afară de grosimea membranei, în dializanță un rol deosebit îl are și structura chimică a membranei. Astfel, membrana din acetat de celuloză, cu grosimea de 30 μ are un bun *clearance* pentru uree și creatinină, dar capacitate de ultrafiltrare redusă. Membrana din poliacrilonitril, cu aceeași grosime, are o ultrafiltrare foarte înaltă și o porozitate care permite eliminarea foarte eficientă atît a moleculelor mici, cît și a celor de dimensiuni medii.

c) *Suprafața membranei de dializă* influențează eficacitatea dializei. Se produc dializoare cu suprafața de 0,1 m² (pentru nou-născuți), de 0,6—0,7 m² pentru uz pediatric și de 1—1,3 m² și chiar de 2—3 m² pentru adulți.

2. **Compartimentul sanguin al dializorului.** La dializoarele de tip mai vechi, cantitatea de sînge necesară pentru umplerea dializorului era mare — 600—800 ml. Din această cauză, la începerea dializei, era necesară completarea circuitului extracorporeal cu sînge de la donatori. În prezent, se utilizează dializoare al căror volum este mult redus — 70—250 ml, astfel încît pacientul poate să fie conectat fără să mai fie necesară încărcarea prealabilă a dializorului cu sînge.

Pentru eficacitatea dializei sînt importante două elemente: debitul sanguin și grosimea stratului de sînge din dializor.

Debitul sanguin influențează direct dializanța moleculelor mici, *clearance*-ul acestora crescînd progresiv, pînă la un debit de aproximativ 200 ml/min., după care se plafonează. *Clearance*-ul moleculelor cu dimensiuni medii este, în schimb, puțin influențat de debitul sanguin în dializor.

Debitul sanguin în dializor nu poate fi crescut în mod nelimitat (în mod curent la adult se utilizează debite de 200—220 ml/min.), deoarece, în afară de lipsa de creștere a eficacității dializei, poate avea un efect nefavorabil: crește presiunea în compartimentul sanguin și, secundar acesteia, crește ultrafiltrarea, ce poate deveni necontrolată, cu hipovolemie secundară. Rezistența la fluxul sanguin este mai mare la dializoarele în bobină, are valori intermediare la cele capilare și este cea mai scăzută la dializoarele în plăci.

Grosimea stratului de sînge din dializor este un element care rezultă din construcția dializorului. Pentru creșterea eficacității dializei este de dorit ca stratul de sînge să fie cît mai subțire. Cînd grosimea peliculei de sînge în dializor este mare, moleculele aflate la distanță de membrană nu vor putea dializa.

La dializoarele în plăci, de tip mai vechi, grosimea stratului de sînge era de 400 μ. S-a ajuns ca, la dializoarele în plăci moderne, grosimea să fie redusă la 150 μ, iar la dializoarele capilare la 100 μ.

3. **Compartimentul soluției de dializă** asigură circulația soluției hidro-electrolitice, care reprezintă mediul de schimb necesar pentru a se produce dializa.

Pentru a se crea o diferență de concentrație cît mai mare între sînge și soluția de dializă, două elemente sînt importante: debitul și sensul de circulație a soluției de dializă.

Debitul dializantului este variabil, în funcție de tipul dializorului și al aparatului de dializă: între 0,5—30 l/min. Majoritatea aparatelor moderne utilizează debitul de 0,5 l/min.

Sensul de circulație a soluției de dializă în dializor trebuie să fie întotdeauna opus sau perpendicular pe cel al sîngelui, pentru a se crea, pe toată suprafața membranei de dializă, gradientul de concentrație maximă între cele două soluții.

Evaluarea performanței dializoarelor se face de obicei *in vitro* cu soluții de uree și creatinină, pentru studiul *clearance*-ului moleculelor mici și cu vitamina B_{12} ca martor al *clearance*-ului pentru molecule de dimensiuni medii. Se studiază de asemenea *clearance*-ul apei (ultrafiltrarea).

Pentru calculul *clearance*-ului se folosește următoarea formulă:

$$Cl = Qs\left(\frac{C_{sin} - C_{sex}}{C_{sex}}\right)$$

în care:

Qs=debitul în compartimentul sanguin al dializorului;

C_{sin}=concentrația substanței cercetate la intrarea în dializor;

C_{sex}=concentrația substanței la ieșirea din dializor.

Pentru calculul dializanței unui dializor se folosește formula:

$$D = Qs\frac{C_{sin} - C_{sex}}{C_{sex} - C_{din}}$$

în care:

C_{din}=concentrația substanței soluției cercetate în soluția de dializă la intrarea în dializor.

În cazul aparatelor tip *single pass*, în care soluția de dializă traversează o singură dată dializorul, $C_{din}=0$ și deci *clearance*-ul este egal cu dializanța.

TIPURI DE DIALIZOARE

După modul în care membrana de dializă este dispusă în dializor, se descriu 3 tipuri de dializoare: în plăci, în bobină și din fibre capilare.

Tabelul 27.4

Caracteristici tehnice ale unor dializoare

Denumirea	Firma	Membrana	Suprafața (m²)	Clearance (mg/min)			Ultra filtr. (ml//min)
				Uree	Creatinină	Vit. B_{12}	
Multipoint	Meltec	Cuproph. 11 μ	1,03	143	119	33,7	5,8
Hoeltzenbein	Travenol	Cuproph. 11 μ	0,9	147	114	23,6	4,2
Ultra-Flo	Travenol	Cuproph. 18 μ	0,9	113	94	—	4,5
Vita-2	Bellco	Cuproph. 18 μ	1,0	104	82	—	5,1
Hemoflow	Fresenius	Cuproph. 10 μ	1,1	180	160	50	4,9
Spiraflo	Sorin	Cuproph. 11 μ	1,3	160	134	37	8
MLW	Keradenta	Celul. 30 μ regenerată	1,8	100	80	—	4,1

1. Dializorul în plăci. Membrana de dializă este dublă, cele două foițe fiind dispuse între două plăci rigide din material plastic, ca un *sandwich*. Sîngele circulă între cele două foi ale membranei, iar soluția de dializă, de obicei în sens contrar sîngelui, între membrană și placa suport. Numărul de plăci este variabil.

Primul dializor în plăci, construit de Kiil avea 3 plăci. O variantă a acestui dializor (Meltec Multipoint) este prezentat în figura 27.4.

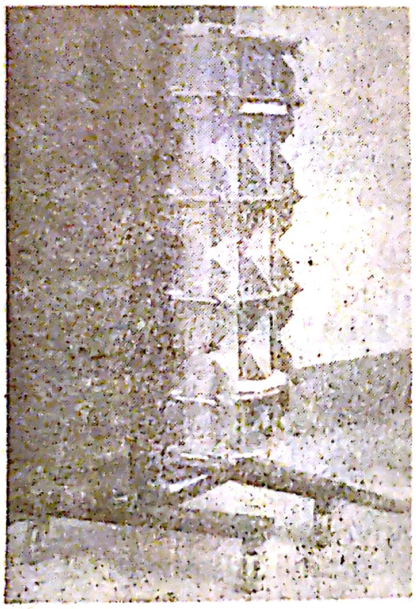


Fig. 27.4. Dializor în plăci Multipoint.

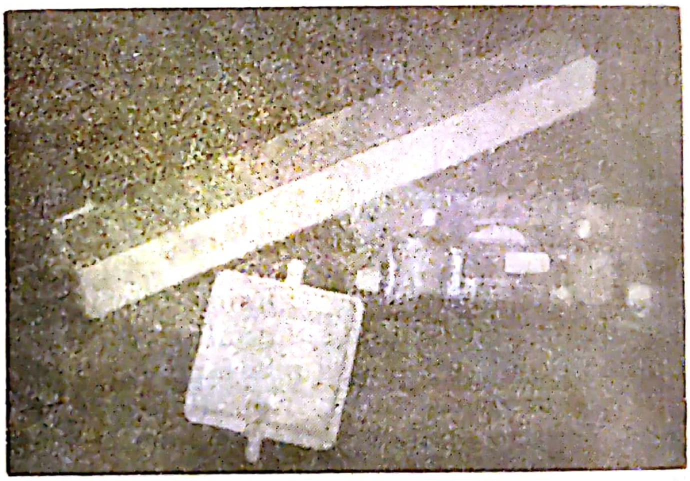


Fig. 27.5. Dializor în plăci Hoeltzenbein.

Un alt tip de dializor în plăci este dializorul Hoeltzenbein (fig. 27.5).

Dializorul în plăci are avantajul că prezintă o rezistență scăzută în circuitul sanguin și în cel al dializantului și un risc mai mic de ruptură a membranei decît dializorul în bobină.

2. Dializorul în bobină este cunoscut și sub numele de dializor în spirală sau melc, fiind construit din două tuburi de Cuprophan înfășurate împreună cu o plasă semirigidă din material plastic în jurul unui miez dens, tot din material plastic (fig. 27.6).

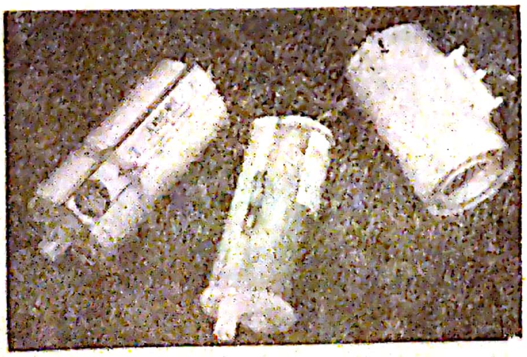


Fig. 27.6. Dializoare în bobină Ultra-Flo și Vita-2.

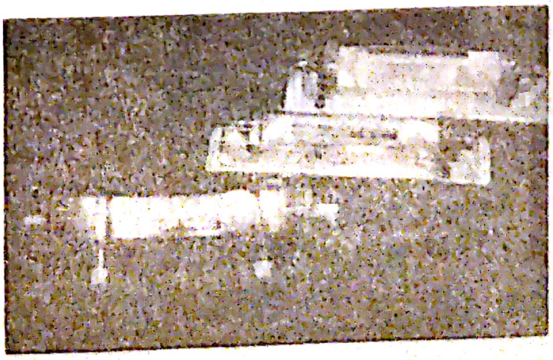


Fig. 27.7. Dializoare capilare.

Există dializoare tip bobină pentru aparate tip *single pass* și altele pentru aparatele cu recirculare.

Dializorul în bobină are și dezavantaje: rupere frecventă a membranei, ultrafiltrare obligatorie, variabilă cu debitul sanguin.

3. **Dializorul capilar** este format dintr-un „ghem“ cu 8 000—12 000 fibre capilare din Cuprophan, dispuse paralel, conținute într-o carcasă rigidă din material plastic. Sîngele circulă prin fibrele capilare, care au diametrul de 200—300 μ, iar soluția de dializă în contracurent, între capilare (fig. 27.7).

Avantajele dializorului capilar: volum mic de sînge (70—150 ml), dializa poate fi continuată dacă se rup unele capilare, eficacitate bună, ultrafiltrare controlabilă.

Dezavantaje: tendință la coagularea sîngelui în capilare, cu reducerea suprafeței de schimb, mai ales în condițiile în care dializorul se reutilizează.

PREPARAREA SOLUȚIEI DE DIALIZĂ

Apa și substanțele chimice folosite la prepararea soluției de dializă trebuie să corespundă anumitor condiții de calitate, în lipsa cărora la bolnavii dializați pot să apară complicații.

1. **Apa pentru soluția de dializă.** Apa de robinet sau de fîntînă utilizată pentru dializă poate produce tulburări la bolnavii dializați, chiar dacă corespunde normelor de igienă pentru apa potabilă. Aceasta se datorește, în principal, cantității mari de apă necesară pentru dializă: 100—180 l la o dializă de 6 ore, în funcție de aparat.

Apa dură (duritate de peste 8 grade) produce sindromul apei dure. Fluorul, cuprul, nitriții și cloramina din apă pot duce la hemolize acute.

Aluminiul este incriminat ca agent etiologic al encefalopatiei de dializă, afecțiune severă, care s-a descris în centrele de dializă ce utilizau apă cu un conținut crescut în acest element.

Pentru a se evita aceste complicații s-au stabilit standarde pentru calitatea apei, care se poate folosi la prepararea soluției de dializă (tabelul 27.5).

Tabelul 27.5

Condițiile tehnice de calitate ale apei pentru hemodializă

pH	5—7	Natriu	700 mg/l
Clor	0,004 mg/l	Kaliu	8 mg/l
Sulfat	0,002 mg/l	Fluor	0,2 mg/l
Calciu	0,037 mg/l	Cloramină	0,1 mg/l
Bioxid de carbon	9	Nitrat	2 mg/l fiecare
Metale grele	0,1 mg/l	Cupru, Bismut, Zinc	0,1 mg/l fiecare
Subst. oxidabile	1,1 mg/l	Arsen, Plumb, Crom	0,05 mg/l fiecare
Subst. solide	10 mg/l	Cadmiu, Seleniu, Aluminiu	0,01 mg/l fiecare
		Mercur	0,002 mg/l

Pentru a corespunde acestor norme este necesar ca apa să fie purificată prin tratare.

Apa cu un conținut crescut în reziduuri organice trebuie pretratată prin utilizarea unor filtre cu cărbune activ.

Pentru tratarea apei se pot folosi mai multe procedee: dedurizarea, deionizarea, osmoza inversă, distilarea.

a) *Dedurizarea apei* se obține cu ajutorul unei rășini schimbătoare bazice de ioni, care reține cationii bivalenți, ce dau duritatea apei (în principal calciul, magneziul, dar și zincul, cuprul, aluminiul). În schimbul acestor ioni rășina eliberează sodiul în apă.

Rășina epuizată se regenerează prin spălare cu o soluție de clorură de sodiu.

Dedurizarea este un procedeu incomplet de tratare, deoarece nu reține anionii din apă, iar de conținutul crescut în sodiu al apei rezultate (care este variabil!) trebuie să se țină seama la prepararea soluției de dializă.

b) *Deionizarea* sau demineralizarea apei se obține în instalații speciale, care folosesc cel puțin două rășini schimbătoare de ioni: un pat de rășină cationică, care reține cationii din apă și un pat de rășină anionică, care reține anionii. Pentru a se obține o deionizare cît mai completă se pot folosi stații de deionizare a apei, care în afara celor două straturi de rășini dispun și de un strat mixt (rășină cationică amestecată cu rășină anionică) (fig. 27.8). Regenerarea rășinilor epuizate se face cu acid clorhidric pentru „cationit“ și cu hidroxid de sodiu pentru „anionit“.

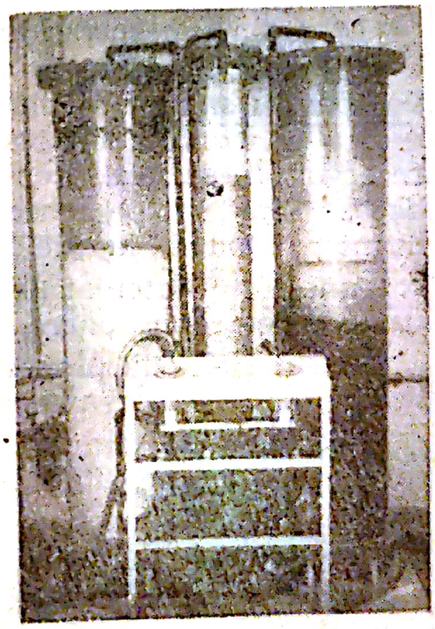


Fig. 27.8. Stație de deionizare a apei cu pat simplu și mixt de rășini.

c) *Osmoza inversă* este un procedeu de tratare a apei care constă în trecerea apei sub presiune prin filtre din acetat de celuloză sau fibre poliamidice, ce rețin o parte din substanțele minerale și microorganismele din apă. Rezultă o apă practic sterilă și cu un conținut scăzut în săruri.

d) *Distilarea apei,* deși are o bună eficacitate (98% pentru substanțele organice și anorganice și 100% pentru microorganisme și substanțe pirogene), nu este utilizată decît excepţional la hemodializă, deoarece este neeconomică.

2. **Substanţele chimice** utilizate la prepararea soluţiei de dializă sînt: clorura de sodiu, acetatul de sodiu, clorura de potasiu, clorura de magneziu şi clorura de calciu, eventual glucoza.

Din punct de vedere al purităţii chimice aceste substanţe trebuie să corespundă calităţii *pro analysis*.

3. **Prepararea soluţiei de dializă.** Există două modalităţi de preparare a soluţiei de dializă: a) cîntărirea substanţelor şi dizolvarea lor în apă; b) utilizarea de soluţii concentrate.

a) Prepararea soluţiei de dializă prin cîntărirea substanţelor şi dizolvarea lor în apă se poate utiliza la aparatele cu recirculare, care dispun de rezervor pentru dializant.

Pentru evitarea unor greşeli cu consecinţe grave (cîntărire greşită sau omiterea introducerii unei substanţe în dializant), se pot prescrie şi procura de la farmacii substanţele gata cîntărite, pentru o dializă, conform formulei dorite (tabelul 27.6).

b) Prepararea soluţiei de dializă cu ajutorul unei soluţii concentrate. Soluţia concentrată sau concentratul pentru dializă conţine aceleaşi substanţe ca şi soluţia de dializă, dar concentrate de 20—35 de ori. Prin diluarea concentratului cu apă purificată, în proporţie corespunzătoare, se obţine soluţia de dializă. În majoritatea ţărilor, se folosesc soluţii concentrate care trebuie diluate de 35 de ori (o parte concentrat+34 părţi apă).

Diluarea concentratului se poate face manual sau automat.

Diluarea manuală la aparatele cu recirculare, care dispun de rezervor pentru soluţia de dializă: se calculează cantitatea de concentrat necesară pentru capacitatea rezervorului şi se amestecă bine cu apa din rezervor. În cazul concentratului care trebuie diluat de 35 de ori se utilizează 2 880 ml de concentrat, la aparatele cu capacitate de 100 l dializant şi 3 430 ml, la cele cu capacitate de 120 l.

Amestecul automat al concentratului cu apa se realizează cu ajutorul staţiilor de proporţionare.

Există staţii de proporţionare colectivă, care prepară soluţia de dializă pentru efectuarea concomitentă a mai multor dialize.

Aparatele de dializă moderne au instalaţie proprie de preparare a soluţiei de dializă, diluînd concentratul automat, sub control monitorizat.

Staţiile de proporţionare individuale sau colective pot fi folosite numai la aparatele de dializă de tip *„single pass“*.

4. **Regenerarea soluţiei de dializă.** La aparatele de dializă moderne, debitul dializantului în dializor este de 500 ml/min. (în 6 ore se consumă 180 l soluţie de dializă).

Pentru aparatele de dializă portabile, s-a imaginat un sistem de regenerare a dializantului, sistemul Redy, care utilizează numai 2—5 l de dializant pentru o dializă.

Regenerarea soluţiei de dializă încărcată cu „toxine“ la ieşirea din dializor se realizează prin trecerea acesteia prin cartuşe adsorbante, după care dializantul regenerat poate traversa din nou dializorul. Cartuşul ad-

Tabelul 27.6

SOLUȚII PENTRU HEMODIALIZĂ

COMPOZIȚIA			CONCENTRAȚIA								
Na^+ (Sodiu) din Na Cl + CH_3COONa	Na Cl	mEq l	130	130	130	130	130	130	130	130	130
		g 120 l	701	694	687	680	673	666	659	652	645
	Na Cl	mEq l	132	132	132	132	132	132	132	132	132
		g 120 l	715	708	701	694	687	680	673	666	659
	Na Cl	mEq l	134	134	134	134	134	134	134	134	134
		g 120 l	729	722	715	708	701	694	687	680	673
	Na Cl	mEq l	136	136	136	136	136	136	136	136	136
		g 120 l	742	735	729	722	715	708	701	694	687
	Na Cl	mEq l	138	138	138	138	138	138	138	138	138
		g 120 l	757	750	742	735	729	722	715	708	701
	Na Cl	mEq l	140	140	140	140	140	140	140	140	140
		g 120 l	771	764	757	750	742	735	729	722	715
CH_3COO^- (Acetat)	CH_3COONa X $3H_2O$	mEq l	30	31	32	33	34	35	36	37	38
		g 120 l	490	506	522	538	554	570	586	604	620

COMPOZIȚIA			CONCENTRAȚIA																			
K^+ (Potasiu)	K Cl	mEq l	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0	2,2	2,4	2,6	2,8	3,0	3,2	3,4	3,6	3,8	4,0
		g 120 l	1,8	3,6	5,4	7,2	9,0	10,8	12,6	14,4	16,2	18,0	19,8	21,6	23,4	25,2	27,0	28,8	30,6	32,4	34,2	36,0
Ca^{++} (Calciu)	$CaCl_2$ X $6H_2O$	mEq l	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0	2,2	2,4	2,6	2,8	3,0	3,2	3,4	3,6	3,8	4,0
		g 120 l	2,6	5,3	7,8	10,4	13,0	15,6	18,3	20,8	23,4	26,0	28,6	31,2	33,8	36,4	39,0	41,6	44,4	46,8	49,4	52,0
Mg^{++} (Magneziu)	$MgCl_2$ X $6H_2O$	mEq l	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0
		g 120 l	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0	13,2	14,4	15,6	16,8	18,3	19,5	20,7	22,0	23,1	24,0
$C_6H_{12}OH$ (Glucoză)	$C_6H_{12}OH$ X H_2O	mEq l		0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0			
		g 120 l		60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720	780	840	900	960			

sorbant conține: urează, oxid de zirconiu, fosfat de zirconiu și cărbune activat. Ureaza degradează ureea în ioni de amoniu. Fosfatul de zirconiu reține ionii de amoniu și alți cationi. Oxidul de zirconiu reține ionii fosfat și alți anioni. Cărbunele activat adsoarbe restul metaboliților din dializant (creatinină, acid uric ș.a.).

Dezavantajele sistemului Redy:

— cartușele adsorbante au un preț de cost ridicat;

— în dializantul regenerat trebuie injectate soluții de acetat de calciu și magneziu, deoarece ionii respectivi sînt reținuți de fosfatul de zirconiu.

5. **Proprietățile bacteriologice ale soluției de dializă.** Soluția de dializă nu este sterilă. Utilizarea unei soluții de dializă sterile ar crește mult costul dializei.

Membrana dializorului nu poate fi traversată de microorganisme, dar, în caz de rupere a membranei în timpul dializei, sîngele vine în contact cu dializantul nesteril. Pentru a se evita pătrunderea dializantului în circuitul sanguin, trebuie ca tot timpul dializei presiunea în circuitul sanguin să fie superioară celei din circuitul soluției de dializă.

În cazul în care numărul de germeni în soluția de dializă este mare, toxinele acestora, traversînd membrana de dializă, pot produce frisoane și febră la bolnavii dializați. Limita maximă admisă este de 1 000 germeni/1 ml dializant.

APARATURA ȘI ECHIPAMENTUL PENTRU HEMODIALIZĂ

Materialele necesare pentru efectuarea unei dialize sînt următoarele:

a) Dializorul. A fost prezentat anterior. Este denumit și rinichi artificial.

b) Linia arterială este un tub din polietilen sau poliuretan, care asigură circulația sîngelui de la bolnav la dializor.

c) Linia venoasă este un tub cu aceeași compoziție chimică ca linia arterială. Transportă sîngele de la dializor la bolnav. Pentru a împiedica pătrunderea de embolusuri (aer sau cheaguri) în sistemul circulator al bolnavului, linia venoasă este prevăzută cu o dilatație, numită capcana de bule sau capcana de aer, prevăzută cu un filtru pentru cheaguri și de la nivelul căreia se pot elimina bulele de aer pătrunse pe linia arterială sau la nivelul dializorului în circuitul sanguin extracorporeal.

Atît linia arterială, cît și cea venoasă sînt prevăzute cu dispozitive speciale pentru puncționarea cu acul în vederea recoltării de probe de sînge și a injectării de medicamente, precum și cu locuri la care pot fi montate perfuzoare.

Aparatul de dializă sau monitoringul, greșit numit uneori rinichi artificial, asigură circulația extracorporeală a sîngelui, circulația soluției de dializă și monitorizarea acestora.

Asigurarea circulației sîngelui se realizează cu următoarele dispozitive:

a) *Pompa de sînge* sau pompa arterială (fig. 27.9). Este plasată pe circuitul liniei arteriale. Majoritatea aparatelor de dializă moderne dispun de pompă peristaltică, cu role, care, prin mişcarea circulară de apăsare a liniei pe peretele corpului pompei, asigură aspirarea sîngelui de la bolnav şi împingerea acestuia prin dializor, pe linia venoasă, înapoi în circulaţia bolnavului.

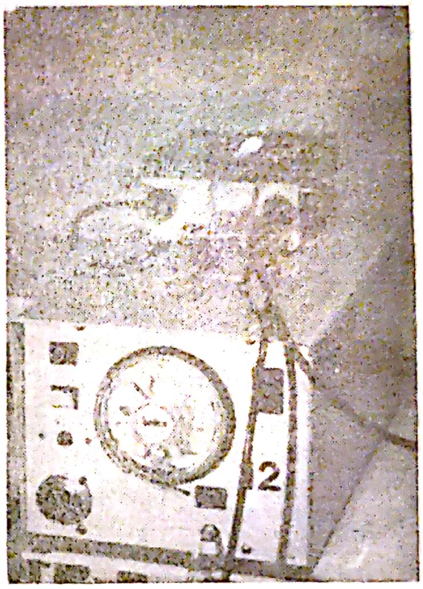


Fig. 27.9. Pompă de sînge.

Pompa de sînge are viteză reglabilă, calculată pentru debite de 20—30 ml/min. pînă la 300 ml/min.

b) *Monitorul pentru controlul presiunii din linia arterială* semnalează acustic şi optic dacă linia arterială este golită de sînge, în caz de prăbuşire a tensiunii arteriale a bolnavului sau de poziţionarea greşită a acului arterial în fistula arterio-venoasă. La aparatele moderne, această alarmă este cuplată cu pompa de sînge pe care o opreşte automat, pentru a nu umple tot circuitul cu aer.

c) *Monitorul pentru controlul presiunii din linia venoasă şi dializor* este un manometru metalic, gradat în mmHg, pus în legătură, printr-un tub, cu capcana de aer a liniei venoase. Presiunea acesteia din urmă este egală cu cea din compartimentul sanguin al dializorului. Rezultă că pe manometrul de presiune se poate citi direct presiunea sîngelui din dializor, care trebuie să fie totdeauna pozitivă.

Presiunea fixată este monitorizată, creşterea sau scăderea peste limitele fixate fiind alarmată sonor şi vizual. Punerea în funcţiune a alarmei duce la oprirea pompei de sînge.

d) *Monitorul pentru controlul nivelului de sînge în capcana de aer* de pe linia venoasă dispune de o celulă fotoelectrică, care pune în funcţiune sisteme de alarmă optică şi sonoră, de clampare a liniei venoase şi de oprire a pompei de sînge cînd nivelul coloanei de sînge din capcana de aer creşte sau scade peste limitele admise.

Creşterea nivelului de sînge în capcana de aer apare în caz de creştere a presiunii pe linia venoasă, consecutiv unei poziţionări greşite a acului venos în fistulă, sau datorită formării unui cheag pe ac, pe linie sau, cel mai frecvent, la nivelul filtrului capcanei de aer.

Scăderea nivelului de sînge în capcana de aer se produce în situaţiile care duc la scăderea cantităţii de sînge ce iese din dializor: cantitate insuficientă de sînge care intră în linia arterială, ruperea membranei dializorului, aspirarea de aer în amonte de pompa de sînge ş.a.

Monitoringul pentru asigurarea soluţiei de dializă (fig. 27.10).

Se monitorizează următorii parametri ai soluţiei de dializă:

a) *Debitul.* Majoritatea aparatelor de dializă au un debit fixat al dializantului de 500 ml/min, cu ajutorul unui debitmetru *(flow-meter)*, a cărui citire se face direct pe o scală gradată în ml/min.

b) *Temperatura.* Pentru ca sîngele să nu se răcească în circuitul extracorporeal, el trebuie încălzit. Încălzirea se produce prin intermediul soluției de dializă, care trebuie să aibă o temperatură de 37—40°C. Temperatura dializantului este monitorizată, creșterile sau scăderile în afara limitelor permise fiind anunțate prin sisteme de alarmă.

c) *Prezența sîngelui în circuitul dializantului*, în caz de rupere a membranei dializorului, este sesizată prompt de o celulă fotoelectrică, care pune în alertă sisteme de alarmare, pentru a se opri de urgență pierderea de sînge.

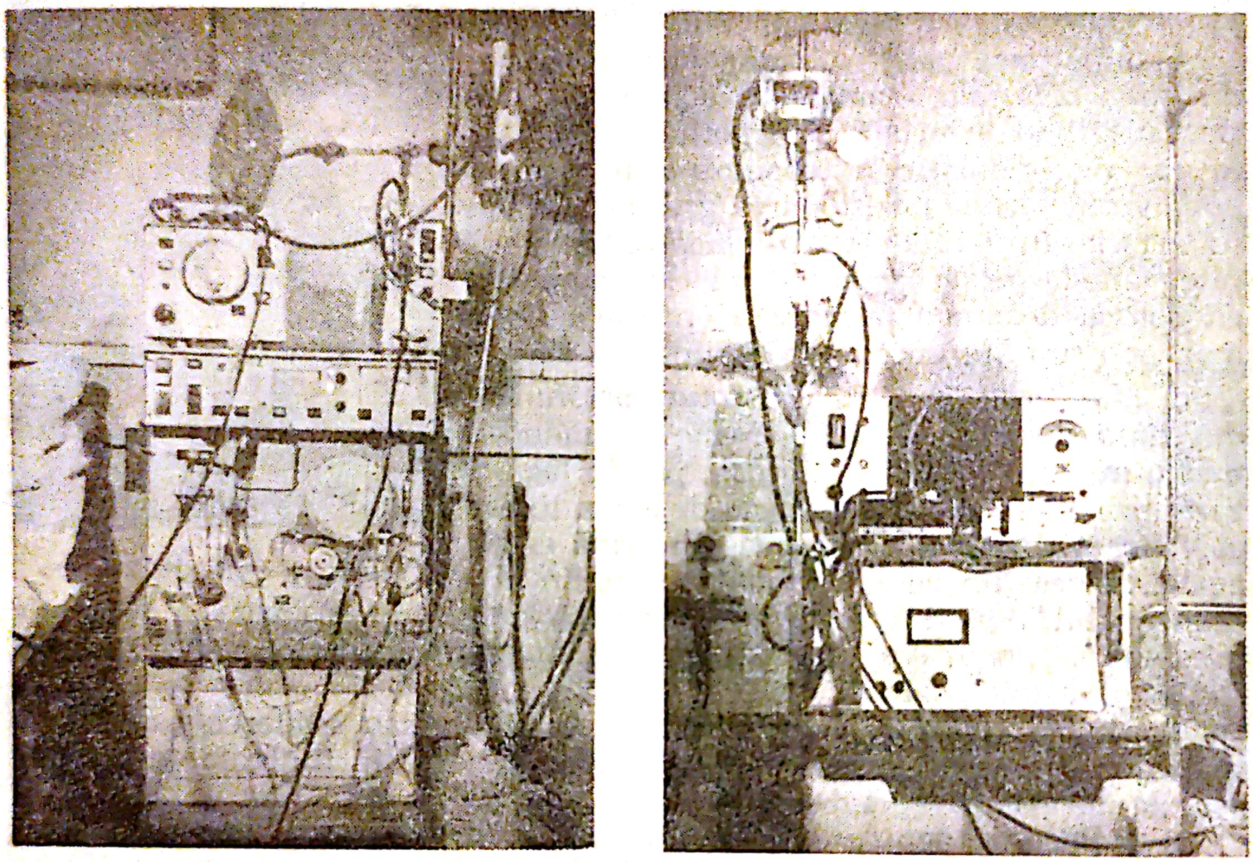


Fig. 27.10. Monitoring pentru dializă:
A — Bellco; *B* — Travenol.

d) *Compoziția soluției de dializă.* Aparatele de dializă de tip *single pass*, care își prepară dializantul prin diluarea unei soluții electrolitice concentrate cu apă purificată, dispun de două pompe: o pompă de apă, cu debit fix de 500 ml/min și o pompă cu debit reglabil, pompa de concentrat.

Există posibilitatea ca, prin acționarea asupra debitului pompei de concentrat, să se modifice compoziția soluției de dializă. Scăderea debitului pompei duce la formarea unui dializant în care toți constituenții sînt diluați în aceeași proporție, în timp ce creșterea debitului dă o soluție cu compoziție crescută în electroliți.

Citirea compoziției soluției de dializă de către aparat se face cu ajutorul unui conductivimetru care măsoară conductivitatea electrică a soluției.

e) *Presiunea în circuitul soluției de dializă* se măsoară cu ajutorul unui manometru gradat în mmHg plasat între dializor și pompa care aspiră soluţia. Se lucrează deci cu presiune negativă. Aparatele care dispun de acest dispozitiv au două avantaje:

— pot realiza presiuni mari la nivelul membranei dializorului, sumînd presiunea pozitivă din circuitul sanguin cu presiunea negativă din cel al dializantului;

— în caz de rupere a membranei dializorului, este exclusă posibilitatea pătrunderii soluţiei de dializă nesterile în circuitul sanguin.

CHIRURGIA HEMODIALIZEI

Pentru a se realiza o dializă eficace, este necesar ca debitul sanguin prin dializor să fie de 200—250 ml/min. Acest debit nu poate fi atins decît prin cateterizarea unei vene de mare calibru (vena cavă inferioară sau superioară) sau printr-o pregătire specială, chirurgicală, a pacientului, prin crearea unui scurt circuit (şunt) arterio-venos.

Există numeroase procedee de abord vascular pentru hemodializă, dar vor fi prezentate numai cele mai frecvent utilizate.

1. **Şunturile arterio-venoase externe** realizează un scurt circuit arterio-venos, cu ajutorul a două canule, una arterială şi cealaltă venoasă, puse cap la cap. Conectarea celor două canule se face la exterior, după traversarea tegumentului; din acest motiv se numesc şunturi externe.

Se pot descrie următoarele varietăţi:

a) *Şuntul Quinton-Scribner* (fig. 27.11). O canulă din teflon se introduce într-o arteră (de obicei artera radială sau artera tibială posterioară) şi altă canulă din teflon într-o venă a antebraţului sau gambei. Cele două canule care se continuă cu cîte un tub din silastic, care traversează pielea, sînt unite printr-un conector sau *by-pass* din teflon.

La fiecare dializă, lucrîndu-se în condiţii sterile (halat, mască, mănuşi, cîmpuri sterile), se desface conectorul, după prealabila pensare a celor două anse. Ansa arterială a şuntului se conectează cu linia arterială, iar ansa venoasă cu linia venoasă. La terminarea dializei, tot în condiţii sterile, se anastomozează din nou cele două anse, cu ajutorul conectorului.

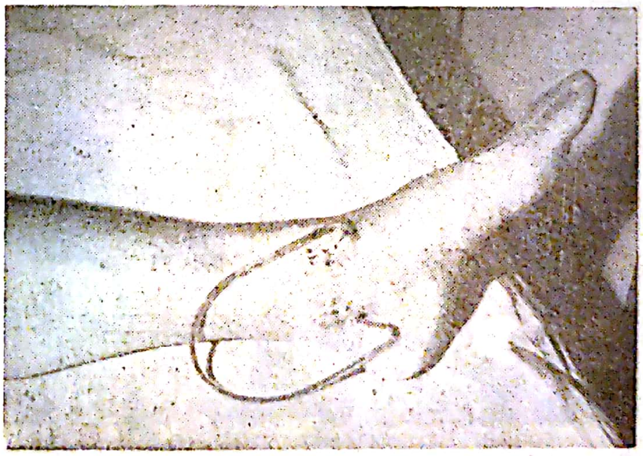


Fig. 27.11. Şuntul Quinton-Scribner.

Avantajele şuntului Scribner:

— oferă un debit sanguin optim pentru hemodializă;

— poate fi utilizat pentru hemodializă în cazuri de urgenţă, imediat după intervenţia chirurgicală.

Dezavantaje:

— necesită terapie anticoagulantă de lungă durată;

— prezintă risc de hemoragie, tromboză și infecție, cu eventuale complicații septice.

Durata medie de exploatare a unui șunt Scribner este de 12 luni, după care se trombozează. Limite extreme: de la o zi la 3 ani.

b) *Șuntul Buselmeier* este de asemenea un scurt circuit arterio-venos extern. Porțiunea externă este prevăzută cu două derivații, care pot fi puncționate pentru dializă. Are avantajul, față de șuntul Scribner, că se evită deschiderea circuitului sanguin la începerea și la sfîrșitul dializei.

c) *Șuntul Thomas* se utilizează la bolnavii cu capital vascular epuizat sau la copii. Se plasează la nivelul vaselor femurale și constă din două canule de silastic, unite printr-un racord din dacron. Canulele sînt fixate la nivelul vaselor prin petec din dacron.

2. **Șunturile arterio-venoase interne** (fistulele arterio-venoase). Introducerea în practica hemodializei, în anul 1966, a fistulei arterio-venoase de Cimino și Brescia a reprezentat un progres, care a dus la larga răspîndire a acestei modalități de abord vascular.

Fistula arterio-venoasă constă în efectuarea unei anastomoze chirurgicale termino-terminale, latero-laterale sau latero-terminale, între artera radială și o venă a antebrațului, de obicei vena cefalică. O parte din sîngele arterial circulă cu presiune prin venă pe care, în timp, o arterializează: vena se dilată și pereții se îngroașă prin hipertrofie musculară. După săptămîni sau luni de la intervenția chirurgicală, fistula poate fi utilizată pentru dializă; se puncționează cu ace cu diametrul de 1,2—1,6 mm. Acul din amonte, din apropierea anastomozei, se conectează la linia arterială iar al doilea ac, în aval, folosește la reîntoarcerea sîngelui în fistulă, după parcurgerea circuitului extracorporeal (fig. 27.12).

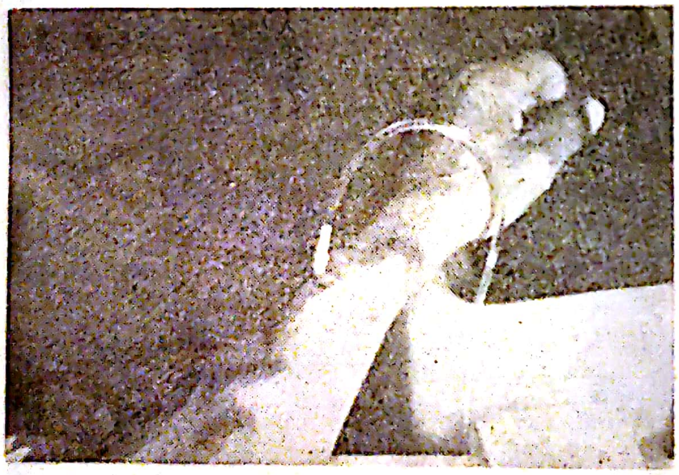


Fig. 27.12 Fistulă arterio-venoasă Cimino-Brescia.

În afară de fistula arterio-venoasă cu localizare la antebraț, care este cel mai frecvent utilizată, la persoanele cu capital vascular deficitar se pot folosi și fistule la nivelul brațului, coapsei, gambei și chiar la nivelul piciorului, tabacherei anatomice sau a gîtului.

Durata medie de exploatare a unei fistule de bună calitate este de 7 ani.

La persoanele cu vase de calitate necorespunzătoare (vase de calibru redus, sclerozate sau foarte sinuoase) se pot utiliza grefe:

Autogrefa venoasă — de obicei se folosește vena safenă a bolnavului.

Heterogrefa venoasă — cu vena safenă internă recoltată cu ocazia intervențiilor chirurgicale pentru varice și conservată.

Heterogrefa din carotidă de bou — prin procedee speciale de preparare, din artera carotidă bovină; se păstrează numai scheletul de colagen, care nu este antigenic.

Grefa vasculară sintetică din dacron sau Gore-Tex (politetrafluoretan).

3. **Puncţia transcutană a vaselor mari** (safenă internă, subclavie, jugulară), după procedeul Seldinger, cu introducerea unui cateter Shaldon în vena cavă inferioară, respectiv superioară, este un procedeu utilizat în hemodializă în cazuri extreme, de obicei cînd este nevoie să se înceapă dializele înainte de arterializarea unei fistule interne, la pacienţi fără capital vascular adecvat pentru implantarea unui şunt Scribner.

Cateterul Shaldon poate fi menţinut două-trei săptămîni şi utilizat pentru hemodializă la aparate cu pompă sanguină dublă.

INDICAŢIILE ŞI CONTRAINDICAŢIILE HEMODIALIZEI

Indicaţii. Hemodializa este indicată ca mijloc terapeutic în insuficienţa renală acută şi cronică, dar şi în alte situaţii patologice (tabelul 27.7).

Tabelul 27.7

Indicaţiile hemodializei

1. Insuficienţă renală acută
2. Insuficienţa renală cronică
3. Intoxicaţii cu substanţe dializabile:
   — toxice exogene
   — toxice endogene: acido-cetoza diabetică, come hepatice, hiperbilirubinemii, porfirie acută, sindrom carcinoid, hipercalcemie, crize de tireotoxicoză, oxaloză, cistinoză ş.a.
4. Dezechilibre grave hidro-electrolitice şi/sau acido-bazice
5. Insuficienţă cardiacă „ireductibilă"
6. Schizofrenie
7. Psoriazis

Se vor analiza numai indicaţiile hemodializei în insuficienţa renală.

Indicaţiile hemodializei în insuficienţa renală acută. Tratamentul prin hemodialize nu se aplică în toate cazurile de IRA, deoarece unele pot beneficia de terapia diuretică (unele forme de IRA, cu normovolemie sau hipervolemie), precum şi de dializa peritoneală.

Hemodializa este potenţial indicată în orice caz de IRA care trebuie transportat fără întîrziere într-o unitate ce dispune de posibilităţi de tratament prin epurare extrarenală.

Dializa peritoneală se aplică mai frecvent în IRA decît hemodializa, totuşi, aceasta din urmă este unica metodă care se poate institui în IRA instalată la politraumatizaţi sau după chirurgie pe abdomen.

Hemodializa trebuie efectuată după maximum 24—48 de ore de la instalarea oligo-anuriei şi nu mai tîrziu, deoarece rezultatele sînt mai puţin bune cînd hemodializa se instituie tardiv.

Frecvenţa hemodializelor trebuie stabilită în funcţie de datele clinice şi de laborator ale fiecărui caz. O atenţie deosebită trebuie acordată corectării prin hemodializă a tulburărilor hidro-electrolitice și de echilibru acido-bazic și scăderii produșilor de catabolism azotat, fiind necesare uneori dialize zilnice.

După reluarea diurezei, hemodializele trebuie continuate, uneori, în caz de poliurie accentuată, chiar cu o frecvență mai mare, pentru a corecta tulburările hidro-electrolitice și a suplea slaba capacitate de concentrare a urinii. Pe măsură ce funcția renală se ameliorează, hemodializele se pot rări și ulterior se suprimă.

Indicațiile hemodializei în insuficiența renală cronică, se stabilesc în funcție de factori multipli, a căror pondere a fost diferită în timp.

În anii de început ai hemodializei cronice se făcea o selecționare riguroasă a pacienților. În prezent, sînt autori care afirmă că hemodializa poate fi aplicată în orice situație la pacienți cu IRC decompensată.

Factorii care trebuie cunoscuți și discutați cînd se stabilește indicația de hemodializă iterativă sînt următorii:

— stadiul insuficienței renale;
— natura afecțiunii renale;
— existența unor complicații sau boli asociate;
— vîrsta bolnavului;
— starea vaselor periferice;
— psihicul bolnavului;
— situația familială și profesională;
— disponibilitățile centrului de hemodializă pentru includerea bolnavului în tratament.

1. *Stadiul insuficienței renale.* Hemodializa este indicată în IRC decompensată, stadiul uremic, cînd mijloacele compensatorii ale organismului sînt depășite.

Momentul începerii hemodializelor trebuie individualizat, în funcție de gradul de toleranță a bolnavului, de existența unor complicații dar, ca factori orientativi, pot fi folosiți:

— creatinină mai mare de 10 mg/dl;
— *clearance* de creatinină 5 ml/min;
— uree sanguină mai mare de 300 mg/dl;
— diureză sub 1 000 ml/24 de ore.

În orice caz, hemodializa trebuie începută înainte de instalarea marilor tulburări ale uremiei, cu stare profundă de intoxicație, dezechilibre mari hidro-electrolitice, pericardită, precomă sau comă.

2. *Natura afecțiunii renale.* Orice afecțiune renală cu IRC în stadiul uremic poate beneficia teoretic de tratament prin hemodialize iterative, dar trebuie cunoscute unele particularități ale evoluției, în funcție de etiologia suferinței renale.

În general, au o evoluție bună bolnavii cu polichistoză renală, ca și nefropatiile care de obicei nu se însoțesc de hipertensiune arterială.

O evoluție puțin favorabilă au: nefropatia diabetică, amiloidoza, nefropatiile din colagenoze, mielomul multiplu.

Statisticile efectuate la bolnavi dializați iterativ stabilesc următoarele frecvență a nefropatiilor: 50% glomerulonefrite cronice, 30—35% pielonefrite cronice, restul fiind reprezentat de polichistoza renală, nefropatii interstițiale toxice și metabolice, nefropatii vasculare. În ultimul timp, crește ponderea bolnavilor cu afecțiuni generale și atingere renală: diabet zaharat, boală lupică, amiloidoză etc.

3. *Existența unor complicații sau boli asociate* limitează rezultatele care se obțin prin hemodializă (a se vedea și contraindicațiile hemodializei).

4. *Vîrsta bolnavului.* Rezultatele cele mai bune se obțin la bolnavii în vîrstă de 20—45 de ani, dar hemodializa se poate face și la sugari, ca și la persoane în vîrstă. La copii există dificultăți de abord vascular și este necesar un echipament special pentru efectuarea dializelor. Vîrstnicii ridică probleme deosebite prin patologia specifică și polimorbiditatea frecventă.

5. *Starea vaselor periferice.* Existența unor vase corespunzătoare, în special la antebrațe, care să permită efectuarea unei fistule arterio-venoase de calitate, este o condiție obligatorie pentru hemodializă. Durata de viață a bolnavului dializat depinde în mare măsură de posibilitățile de exploatare în timp a vaselor periferice. La orice bolnav candidat potențial la hemodializă trebuie să se manifeste o grijă deosebită pentru vasele periferice, îndeosebi venele antebrațului: nu se fac injecții i.v., perfuzii, nu se puncționează pentru recoltare de sînge, nu se denudează și nu se cateterizează.

Pacienții cu sistem vascular deficitar pentru dializă pot beneficia de tehnicile chirurgicale moderne (auto-, homo- sau heterotransplant, grefe artificiale), dar posibilitățile de exploatare timp îndelungat a acestor fistule sînt limitate.

6. *Alți factori pentru stabilirea indicațiilor hemodializei.*

— Starea psihică a pacienților are un rol important, avînd în vedere că tratamentul prin hemodialize necesită un psihic echilibrat, deoarece este de lungă durată, impune o serie de restricții bolnavului, care este dependent de echipamentul de dializă și de personalul sanitar, de membrii de familie. Este necesar ca bolnavul să aibă un grad de inteligență și de pregătire care să-i permită să se îngrijească corect și să coopereze la aplicarea tratamentului.

— *Situația familială și profesională* a pacientului trebuie luată în considerare alături de criteriile medicale, în situațiile în care trebuie făcută o selecționare a bolnavilor. Vor fi preferați pacienți tineri, cu sarcini familiale importante și cu perspective de reintegrare profesională.

— *Disponibilitățile sanitare* privind numărul de bolnavi care pot fi incluși în tratament trebuie avute în vedere, deoarece anual, la un milion de locuitori, apar circa 50 de cazuri noi de IRC care au indicație de hemodializă.

Contraindicațiile hemodializei cronice sînt absolute și relative.

Contraindicațiile absolute sînt alergia la heparină și imposibilitatea conectării sistemului vascular al bolnavului cu rinichiul artificial.

Contraindicațiile relative cuprind o listă de situații patologice mai mult sau mai puțin numeroase, în funcție de posibilitățile de includere în tratament a unui număr mai mare sau mai restrîns de pacienți.

Reprezintă contraindicații relative pentru hemodializă cazurile de IRC asociată cu cancer, boli psihice majore, sindrom hemoragipar de altă etiologie decît cel datorat insuficienței renale, boli generale cu leziuni pluriviscerale, boli de sistem, boli cardio-vasculare.

TACTICA APLICĂRII TERAPIEI PRIN HEMODIALIZĂ CRONICĂ

Etapa pregătitoare. Pregătirea bolnavului cu IRC pentru includerea în program de hemodializă cronică trebuie să înceapă din timp, încă din stadiul de compensare.

Este vorba de pregătirea psihologică, care trebuie făcută gradat, cu tact și de menajarea sistemului vascular, pentru a avea vase de calitate bună în vederea creării fistulei arterio-venoase.

Bolnavii trebuie dispensarizați pentru control clinic și de laborator lunar sau și mai des.

Abordul vascular se realizează din timp, de obicei prin fistulă arterio-venoasă Cimino-Brescia, în așa fel încît începerea hemodializelor să poată fi făcută oricînd, la nevoie. În general, este bine ca intervenția chirurgicală pentru fistulă să se facă în momentul în care creatinina serică este de 6—8 mg/ml.

La bolnavii prezentați tardiv la centrul de hemodializă, în stadiul uremic, la care nu este timp pentru realizarea și arterializarea fistulei (cel puțin 3 săptămîni după intervenție), se implantează un șunt Scribner, de obicei la gambă, urmînd ca fistula să se creeze la antebraț, ulterior, după începerea dializelor și ameliorarea stării bolnavului.

Momentul începerii hemodializelor. Criteriile pentru instituirea hemodializelor cronice sînt următoarele:

— *clearance* de creatinină sub 5 ml/min sau *clearance* de uree sub 3 ml/min;

— natura afecțiunii renale. În bolile renale bine tolerate, hemodializa se poate începe mai tîrziu (polichistoza renală) decît în cele cu toleranță scăzută (diabet zaharat, amiloidoză ș.a.);

— vîrsta bolnavului. Copiii și bătrînii au o toleranță scăzută la IRC;

— gradul de toleranță a bolnavului.

Primele dialize. Din momentul în care s-a luat decizia începerii dializelor, pacientul trebuie internat și va rămîne spitalizat pînă la ameliorare și obișnuirea sa cu programul de hemodializă.

Pentru prevenirea instalării sindromului de dezechilibru osmotic de dializă (v. cap. incidente și accidente) primele două-trei dialize vor avea o durată mai scurtă (4—4$^{1}/_{2}$ ore) și vor fi efectuate zilnic.

Programul de hemodialize iterative. Factorii principali de care depinde eficacitatea dializei sînt suprafața membranei dializorului, debitul sanguin și al dializantului, precum și numărul de ore de dializă. Cu dializoare cu suprafața de 1 m^2 sînt necesare 18 ore de dializă pe săptămînă, care pot fi efectuate în program de 3 dialize × 6 ore sau de 2 dialize × 9 ore.

Conduita în timpul dializei. Principalele momente în efectuarea unei dialize sînt următoarele:

1. *Pregătirea aparatului și materialelor necesare:*

— asigurarea că aparatul funcționează normal, că s-a făcut dezinfecția curentă;

— la aparatele cu recirculare: prepararea soluției de dializă și controlul conductivității electrice sau a compoziției chimice;

— montarea pe aparat a dializorului și a liniilor arterială și venoasă;

— destinderea dializorului și umplerea circuitului, prin introducerea pe linia arterială a 1 000 ml soluție fiziologică+1 ml heparină; surplusul se aruncă prin linia venoasă;

— pornirea circulației dializantului, pentru completarea destinderii și încălzire.

2. *Cîntărirea* bolnavului, termometrizarea, efectuarea examenului clinic (inclusiv măsurarea pulsului și tensiunii arteriale în clino- și ortostatism), înainte de începerea dializei.

3. *Chestionarea* bolnavului asupra evoluției după dializa precedentă și în intervalul dintre dialize.

4. *Conectarea bolnavului la aparat.* Personalul care puncționează fistula sau manipulează șuntul Scribner trebuie să poarte echipament de protecție steril.

La bolnavii cu șunt Scribner se desface conectorul șuntului, după prealabila dezinfecție și pensare a anselor. Pe ansa venoasă se injectează 10 ml soluție fiziologică, pentru ca sîngele de pe ansă să nu coaguleze și se pensează. Ansa arterială se conectează la linia arterială.

La bolnavii cu fistulă arterio-venoasă, după dezinfecția tegumentului, se puncționează fistula cu un ac special, prevăzut cu un tub de plastic pe care se aplică o pensă. Puncția se face la distanță de cel puțin 2 cm de anastomoza arterio-venoasă. Se desface pensa, se lasă sîngele să umple întreaga canulă arterială, se aplică din nou pensa și se conectează cu linia arterială.

5. *Începerea hemodializei.* Se pornește pompa arterială, cu debit de 50 ml/min. Concomitent cu pătrunderea sîngelui pe linia arterială, se injectează heparina: 0,5 ml sau 1 ml, în funcție de tipul dializorului, sau se pornește pompa de heparină, în caz de heparinizare continuă.

Sîngele înlocuiește treptat soluția fiziologică în circuitul extracorporeal. Soluția fiziologică se scurge pe linia venoasă într-un recipient. În momentul cînd sîngele ajunge pe linia venoasă, sub nivelul capcanei de aer, se oprește pompa de sînge.

La bolnavii cu fistulă arterio-venoasă se puncționează fistula cu un al doilea ac, în aval față de primul, la distanță de minimum 2 cm. Se umple complet cu sînge întreaga canulă venoasă, se controlează dacă nu sînt bule de aer în canulă sau pe linia venoasă și se conectează canula cu linia venoasă.

6. *Continuarea hemodializei.* Se pornește pompa de sînge, a cărei viteză se crește treptat, pînă la atingerea debitului de 200 ml/min.

Se controlează debitul sîngelui și debitul dializantului.

Se fixează presiunea transmembranară în funcție de capacitatea de ultrafiltrare a dializorului și de cantitatea de lichid reținută de bolnav peste greutatea ideală, între dialize.

În timpul dializei se măsoară T.A. și A.V., cel puțin din oră în oră; în cazul în care se folosește o presiune mare de ultrafiltrare și starea bolnavului permite, se cîntărește bolnavul și în timpul dializei; se continuă heparinizarea.

Heparinizarea circuitului extracorporeal se efectuează pentru a împiedica coagularea sîngelui. Se injectează o cantitate de heparină care să mențină timpul de coagulare la 25—30 min.

Există 3 tehnici de heparinizare:

— *Heparinizarea intermitentă.* Se injectează la începutul dializei o doză de încărcare de circa 1 mg heparină/kilocorp și apoi, din oră în oră, cantitatea necesară pentru a menține hipocoagulabilitatea sîngelui. Spre sfîrșitul dializei cantitatea de heparină se reduce, mai ales la bolnavii cu fistulă arterio-venoasă, pentru a preveni sîngerarea la locurile de puncționare a fistulei, după extragerea acelor.

— *Heparinizarea continuă.* Cu ajutorul unei pompe automate cu debit reglabil (fig. 27.13), se injectează pe linia arterială, de la începutul pînă la ultima oră de dializă, heparină diluată cu soluție fiziologică. Debitul de heparină: circa 2 000 u/oră.

— *Heparinizarea regională.* La bolnavii cu sindroame hemoragipare sau după intervenții chirurgicale recente, se heparinizează numai circuitul extracorporeal iar sîngele din sistemul circulator al bolnavului are o coagulabilitate normală. Aceasta se realizează cu ajutorul a două pompe:

— o pompă automată injectează heparină pe linia arterială în tot timpul dializei;

— o altă pompă automată injectează pe linia venoasă protamină, care neutralizează heparina.

Dozele de heparină și protamină trebuie să fie egale.

7. *Terminarea dializei.* Se oprește pompa de sînge. Se deconectează linia arterială de canula de puncție a fistulei sau de ansa arterială a șuntului Scribner și se conectează la un flacon cu soluție fiziologică. Se scoate canula din fistula bolnavului și se face hemostază atentă locală cu ajutorul unei comprese sterile. La bolnavii cu șunt Scribner ansa arterială rămîne pensată.

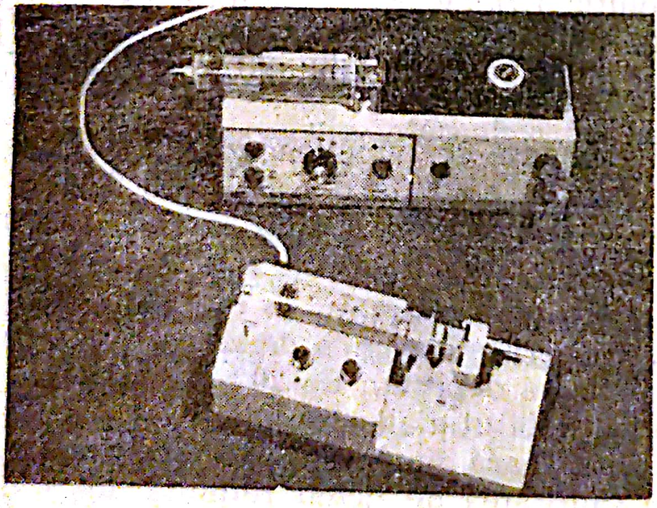


Fig. 27.13. Pompe automate pentru heparinizare.

Se pornește pompa de sînge cu debit de 50—80 ml/min și soluția fiziologică înlocuiește în circuitul extracorporeal sîngele, care este restituit bolnavului pe linia venoasă. Se va căuta ca o cantitate cît mai mică de sînge să rămînă în circuitul extracorporeal. Cînd soluția fiziologică a umplut și linia venoasă, se oprește pompa de sînge, se deconectează linia venoasă și se extrage și cel de al doilea ac din fistula bolnavului. Se practică hemostaza.

Tabelul 27.8

Incidente și accidente ale hemodializei

Manifestare clinică	Cauze	Măsuri terapeutice
A. *Tulburări cardio-vasculare* 1. Hipotensiune arterială. Colaps	— Hipovolemie prin: — ultrafiltrare crescută	— Scăd. pres. de ultraf. — Perfuzie i.v. de sol. fiziol. sau glucozată
	— Pierdere de sînge: — hemoragie digest., hemopericard ș.a.	— Heparinizare regională — Transfuzie de sînge — Măsuri pentru oprirea hemoragiei
	— ruptura membranei dializorului	— Înlocuirea dializorului
	— Colaps periferic: — stări toxi-infecț.	— Tratament etiologic — Perfuzie cu Hidrocortizon Hemisuccinat
	— supradozare de medicam. antihipertensive	— Suprimarea medicam. antihipertensive — Perfuzie cu simpatico-mimetice
	— hiponatriemie	— NaCl 10% sau 20% i.v., 10—30 ml
	— Colaps cardiogen: — infarct miocardic	— Tratament specific
	— tulb. acute de ritm și/sau conducere	— Tratament specific
	— tamponadă pericardică	— Heparinizare regională — Pericardiocenteză
2. Hipertensiune arterială	— Hipervolemie: — Retenție lichidiană între dialize	— Ultrafiltrare pt. a atinge greut. ideală
	— Hipervolemie în timpul dializei: — exces de perfuzii	— Suprimarea perfuziei
	— hipoosmolaritate soluție de dializă	— Corectarea osmolarit. sol. de dializă
	— presiune crescută a dializantului în dializor	— Scăderea presiunii dializantului — Creșterea presiunii de ultrafiltrare
	— Creșterea rezistenței vascul. periferice: — hipernatriemie — hipercalcemie	— Corect. concentr. sol. de dializă
	— mec. neuro-hormonale: renină-angiotensină, catecolamine	— Antihipertensive: — Clonidină 0,1 mg în perfuzie — Dihidralazină 25—100 mg în perfuzie — Diazoxid 300 mg i.v.
3. Accident vascular cerebral	De obicei, hemoragie cerebrală în cadrul unui puseu hipertensiv	— Inject. de Protamină pt. neutraliz. Heparinei din circuit și continuare cu hepariniz. regională — Corectarea HTA — Medic. hemostatică

Tabelul 27.8 (continuare)

Manifestarea clinică	Cauze	Măsuri terapeutice
		— Perfuzare de sol. hipertone la sfîrşitul dializei pt. combaterea edemului cerebral
4. Tulburări de conducere şi/sau ritm cardiac	Tulb. electrolitice: — hiperkaliemie — hipokaliemie — hipercalcemie — hipocalcemie	— Tratament etiologic — Dialize cu o compoziţie a dializantului care să corecteze tulb. electrolitică
	Toxic-medicamentoase: — digitalice — blocante beta-adrenergice ş.a. — cardiopatie ischemică	— Antiaritmice — Antianginoase
5. Insuficienţă cardiacă	—	
a) Edem pulm. acut	— Hipertensiune arterială	— Oxigen — Tonic cardiac — Medic. antihipertensive cu acţiune rapidă: Diazoxid, Clonidină, Nitroprusiat de sodiu, Hidralazină i.v.
	— Hipervolemie	— Oxigen — Tonic cardiac — Dializă cu ultrafiltrare crescută
b) Embolie gazoasă	— Pătrundere de aer în circul. sistemică din circuitul extracorp.: — în linia arter. la nivelul acului, locului de inj. a heparinei, din flac. de perfuzie ş.a. — în linia venoasă la nivelul capcanei de aer — în dializor: bule de aer din sol. de dializă	— Clamparea liniei venoase — Plasarea bolnavului în decubit lat. stg. + Trendelenburg — Oxigen — La nevoie: puncţionarea cordului, cu extragerea aerului din ventriculul drept
c) Tamponadă pericardică	— pericardită acută — hemopericard	— Dializă cu heparinizare regională — Oxigen — Pericardiocenteză
6. Cardiopatie ischemică dureroasă: — angină pectorală — sindrom intermediar — infarct miocardic	— Hipovolemie — Hipotensiune art. — Ateroscl. coronariană — Spasm coronarian	— Redresarea TA — Oxigen — Medicamente antianginoase — Antialgice
7. Tulburări vasculare periferice:		
a) Puncţionare incorectă a fistulei		— Extragerea acului — Hemostază pînă la oprirea sîngerării — Repuncţionare şi continuarea dializei cu heparinizare regională

Tabelul 27.8 (continuare)

Manifestarea clinică	Cauze	Măsuri terapeutice
b) Hematom la locul de puncţionare a fistulei	— Hematom neobstructiv	— Se procedează ca la pct. 7 a.
	— Hematom obstructiv	— Se întrerupe dializa — Se inj. Protamină pt. neutralizarea efectului Heparinei — Intervenţie chirurgicală urgentă pentru decomprimarea fistulei
c) Dezinserţia uneia din ansele şuntului Scribner	— Smulgerea accidentală	— Aplicare de garou în amonte
	— Ruptura peretelui vascular secundară injecţiei	— Se aplică pensă pe ansa restantă — Restituirea sîngelui din circuitul extracorporeal pe o venă — Protamină — Intervenţie chirurgicală urgentă
B. *Manifestări hematologice*		
1. Hemoliză acută	— Prezenţa de subst. hemolizante în circuitul sanguin extracorporeal sau în dializant: formol, cloramină, nitriţi, fluoruri, hipoclorit de Na	— Inj. de vit. C, 2—4 g — Oprirea hemodializei şi îndepărtarea sîngelui hemolizat din circuitul extracorporeal — Înlocuirea dializorului şi tubulaturii
	— Dializant cu osmolarit. scăzută sau crescută	— Corectarea osmolarit. sau temperaturii dializantului — Reînceperea dializei
	— Temperatură crescută a dializantului	— Transfuzie de sînge, eventual exsanguinotransfuzie
2. Sîngerări în timpul dializei — la locul de puncţionare a fistulei — epistaxis, gingivoragii ş.a. — hematemeză, melenă — hematom subdural	— Supradozarea heparinei — Fibrinoliză — Coagulopatie de consum prin coagulare masivă extracorporeală sau sistemică diseminată	— Protamină i.v. — Ac. epsilonaminocaproic — Tratament etiologic — Heparinizare corectă — Transfuzie de masă trombocitară sau sînge proaspăt
3. Coagularea sîngelui în circuitul extracorporeal		
a) Coagulare în capcana de aer b) Coagulare de sînge în dializor	— Heparinizare incorectă + debit sanguin scăzut în circuitul extracorp. — Stări de hipercoagulare	— Heparinizare corectă — Înlocuirea liniei venoase sau a dializorului sau a întregului circuit extracorporeal — Transfuzie de sînge — Tratam. etiologic al stărilor de hipercoagulabilitate
4. Anemie acută în timpul dializei	— Pierdere de sînge în circuitul extracorporeal:	— Corectarea defecţiunii — Înlocuirea circuitului ext. deteriorat

Tabelul 27.8 (continuare)

Manifestarea clinică	Cauze	Măsuri terapeutice
	— la şunt sau fistulă (dezinserţia unei linii, smulgerea unei anse) — fisurarea liniei art. la nivelul pompei de sînge, ruperea membranei dializorului ş.a.	— Continuarea dializei — Transfuzie de sînge
	— Hemoragie: — digestivă — hemopericard — hemoperitoneu	— Heparinizare regională — Oprirea hemodializei — Terapie specifică, eventual intervenţie chirurgicală
	— Hemoliză	— A se vedea pct. B 1
C. *Manifestări digestive*		
1. Greaţă. Vărsături	— Hipotensiune art.	— Corectarea TA
	— Sindr. de dezechilibru de dializă	— Vezi pct. D 1
	— Sindr. apei dure	— Vezi pct. G
	— Cauze gastro-intestin., biliare	— Tratament specific
	— Intoleranţă sau intoxic. medicamentoase	— Tratament specific
D. *Manifestări neurologice*		
1. Sindrom de dezechilibru de dializă: cefalee, greaţă, vărsături, confuzie mintală, comă, convulsii	— Dializă prelungită la pacienţii cu valori mari ale ureei sanguine şi tulburări accentuate hidroelectrolitice şi acido-bazice	— Dialize scurte, de 3—4 ore şi frecvente, pînă la ameliorarea tabloului biologic — Antialgice — Antiemetice: Torecan — Fenobarbital sau Diazepam lent i.v. în caz de convulsii
2. Cefalee	— HTA	— Tratament antihipertensiv
	— Encefalopatie hipertensivă	— Tratam. edemului cerebral cu sol. hiperosmolare i.v. — Dializă cu ultrafiltrare crescută
	— Hipotensiune art.	— Corectarea TA
	— Edem cerebral în caz de dializă cu dializant cu osmolaritate scăzută sau de sindr. de dezechilibru de dializă	— Vezi D 1 şi D 3
	— Hematom subdural	— Heparinizare regională — Antialgice, antiemetice — Intervenţie chirurgicală
3. Convulsii	— Sindrom de dezechilibru de dializă	— Vezi D 1
	— Edem cerebral prin hipoosmolaritatea sol. de dializă	— Corectarea compoziţiei sol. de dializă — Glucoză 10% sau 33% i.v. — Diazepam sau Fenobarbital lent, i.v.
4. Crampe musculare	— Hiponatriemie	— NaCl 10% — 10—20 ml, i.v.
	— Debut de polineurită	— Intensificare a program. de dializă

Tabelul 27.8 (continuare)

Manifestarea clinică	Cauze	Măsuri terapeutice
E. *Manifestări alergice*		
La Heparină, Protamină, alte medicamente, materiale plastice de dializă, sînge, formol etc.	— Prurit — Urticarie — Edem Quincke — Astm bronșic — Sincopă	— Întreruperea contactului cu alergenul — Synopen, i.v. — Hidrocortizon hemisuccinat i.v. — În caz de colaps: amine simpaticomimetice, i.v.
F. *Manifestări generale*		
1. Frison, febră	— Temperatură inadecvată a dializantului	— Reglarea temperaturii dializantului
	— Dializant cu încărcare de peste 1 000 germeni/ml	— Schimbarea dializantului
	— Soluție concentrată de dializă cu subst. piretogene	— Schimbarea concentratului
	— Dializor cu încărcare mare în germeni (în caz de reutilizare a dializorului)	— Schimbarea dializorului
	— Urme de formol în circuitul dializantului	— Vit. C, 1—3 g, i.v. — Schimbarea circuitului infestat
2. Prurit	— Manifestări alergice	— Tratament antialergic
	— Hiperparatiroidism	— Dacă pruritul se accentuează în cursul dializei și dializantul conține calciu peste 3,5 mEq/l, se scade concentrația calciului în dializant
G. *Sindromul apei dure:* — HTA, dureri abdominale, cefalee	— Dializant la prepararea căruia s-a folosit apă de robinet sau de fîntînă, cu duritate mare	— Tratament simptomatic — Prepararea dializantului cu apă de calitate corespunzătoare

La bolnavii cu șunt Scribner, cu aceleași precauții și manevre sterile ca la conectare, se anastomozează cele două anse prin conector și se aplică fașa de protecție a șuntului.

La terminarea dializei se măsoară TA în clino- și ortostatism (atenție la hipotensiunea prin hipovolemie!) și se cîntărește bolnavul.

INCIDENTE ȘI ACCIDENTE ALE HEMODIALIZEI

În timpul dializei pot să apară multiple incidente și accidente, a căror clasificare este dificilă, deoarece cele mai multe sînt greu de desmembrat din tabloul patologic al bolnavului dializat iterativ și datorită faptului că o anumită manifestare poate avea cauze diferite.

Principalele incidente și accidente ale hemodializei, pe grupe de manifestări și tratamentul lor sînt prezentate în tabelul 27.8.

PATOLOGIA BOLNAVULUI DIALIZAT ITERATIV

Prin hemodialize iterative sînt protezate parțial doar funcția excretorie și cea de echilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică a rinichiului uman. Din acest punct de vedere, hemodializele iterative ameliorează mult tabloul clinic al uremiei dar readuc bolnavul doar la manifestările corespunzătoare unei IRC cu un *clearance* la creatinină de circa 20 ml/min. La aceasta trebuie făcute unele completări:

Rinichiul artificial nu poate înlocui unele funcții pierdute sau grav alterate ale rinichiului normal, cum sînt funcțiile endocrino-metabolice (de exemplu secreția de eritropoietină, metabolizarea unor hormoni, vitamine ș.a.).

Hemodializa poate interveni cu o serie de factori în geneza unor suferințe ale bolnavului dializat iterativ.

Boala renală sau boala generală cu atingere renală, care a dus la IRC își urmează de cele mai multe ori evoluția și după inițierea terapiei prin hemodialize, adăugînd pe parcurs noi determinări patologice.

Toate acestea fac ca patologia bolnavului dializat iterativ să fie bogată, cu factori etiologici multipli și cu manifestări pluriviscerale:

— manifestări cardio-vasculare;
— manifestări neurologice;
— manifestări endocrine;
— manifestări hematologice;
— manifestări digestive ș.a.

MANIFESTĂRI CARDIO-VASCULARE

Manifestările cardio-vasculare domină scena patologiei bolnavului dializat, avînd o frecvență de 80%.

1. *Hipertensiunea arterială* este în marea majoritate a cazurilor secundară bolii renale de fond și reprezintă un factor de agravare a prognosticului, prin frecventele complicații pe care le induce.

Din punct de vedere patogenic se descriu două forme de HTA:

a) *HTA volumdependentă.* Este cea mai frecvent întîlnită la dializați (85—90% din dializații hipertensivi) și apare ca o consecință a unui bilanț sodic și hidric pozitiv, datorită incapacității rinichiului de a elimina apa și sodiul, a nerespectării restricțiilor dietetice.

Se caracterizează prin: creșterea volumului sanguin total, a apei extracelulare, a greutății corporale, a cantității totale de sodiu din organism și a debitului cardiac. Reninemia și rezistența vasculară periferică sînt normale.

Răspunde la terapia prin dializă, cu ultrafiltrare crescută și reducerea concentrației de sodiu în dializat (130—135 mEq/l). Se urmărește scăderea în greutate cu 1—3 kg pe dializă, încît să se ajungă la greutatea ideală a bolnavului. Alte terapii antihipertensive sînt de obicei ineficiente.

b) *HTA renindependentă* — normovolemică — se întîlnește la 10—15% din bolnavii dializați cu HTA.

Angiotensina, renina și rezistența vasculară periferică sînt crescute în prezența unui volum intra-, extracelular și sanguin normal sau scăzut, precum și a sodiului total scăzut.

Bolnavii cu acest tip de HTA prezintă adesea simptome cerebrovasculare: tulburări de vedere, hemoragii retiniene cu amauroză, tulburări de cunoștință, parestezii ș.a.

Caracteristică acestui tip de HTA este rezistența la terapia prin dializă și ultrafiltrare și chiar obținerea de efecte paradoxale la această terapie.

Uneori, HTA renindependentă este rezistentă la medicația antihipertensivă, impunînd ca ultimă soluție binefrectomia de necesitate. În cîteva săptămîni de la intervenție, sub hemodializă corectă, pentru menținerea balanței hidro-sodate, TA revine la valori normale, dispar tulburările vizuale și se ameliorează insuficiența cardiacă. Persistența HTA după binefrectomie semnifică fie nerespectarea dietei desodate și a restricției hidrice (500—600 ml/zi), fie activarea reninei extrarenale, fie organicizarea HTA datorită evoluției sale îndelungate.

Binefrectomia suprimă principala sursă de renină, normalizînd rezistența vasculară periferică, însă are și dezavantaje:

— accentuează anemia, prin lipsa de eritropoietină;

— duce la apariția tulburărilor neurologice prin retenționarea în organism a moleculelor cu greutate medie;

— agravează tulburările de metabolism fosfo-calcic prin deficit de metabolizare a vitaminei D;

— generează tulburări în metabolismul medicamentelor.

Introducerea în terapeutică a unor medicamente cu acțiune antihipertensivă puternică (blocanți beta-adrenergici în doză mare, Minoxidil, Prazosin, Captopril) a restrîns mult indicațiile binefrectomiei, la care în prezent se recurge rar. Prin administrarea corectă a acestor medicamente și echilibrarea hidro-electrolitică a bolnavului prin dialize, la marea majoritate a bolnavilor se obține normalizarea valorilor tensionale.

Crizele de HTA cu encefalopatie hipertensivă consecutivă, constituie un accident frecvent la bolnavii dializați și impun măsuri terapeutice rapide și eficiente. În aceste situații se poate administra:

— Rezerpină, 2,5 mg, i.m. sau i.v., eventual repetat la 30 de minute. Are efecte secundare: cefalee, greață, vărsături, somnolență.

— Clonidină 0,100 mg, în perfuzie de soluție glucozată.

— Hidralazină, 25 mg i.m. sau în perfuzie, eventual asociată cu Guanetidină 10—20 mg per os.

— Diazoxid 300 mg i.v., în 1—2 minute, cu efect hipotensor pentru o perioadă de 30—60 de minute.

— Nitroprusiat de sodiu 12,5 ml din soluția 0,24% în 500 ml glucoză 5%, în perfuzie, 10 picături/min.

— Nifedipin, 20 mg, sublingual.

2. *Hipotensiune arterială* este un accident frecvent în dializă, dar poate persista și între dialize.

Cauze: ultrafiltrare exagerată; supradozare de medicamente antihipertensive; pierderi de sînge; debit cardiac scăzut (infarct miocardic, aritmii, revărsat pericardic, insuficiență cardiacă).

3. *Tulburările de ritm și conducere* au o patogenie complexă:

— cardiopatia ischemică, anemia cronică, hipertrofia ventriculară stîngă, HTA secundară, ateroscleroza coronariană, eventual hipertiroidia latentă;

— tulburările electrolitice ce țin de boala de fond, de dietă, de modificările compoziției dializantului (cele mai frecvente: hiper- sau hipokaliemia, hipo- sau hipercalcemia);

— supradozarea unor medicamente în condițiile deficitului de metabolizare și eliminare și al excitabilității crescute a fibrei miocardice.

4. *Cardiopatia ischemică* apare ca rezultat al aterosclerozei, ce se instalează precoce la dializați, al hipertrofiei cordului prin HTA îndelungată, al anemiei grave și prelungite, al deficitului protidic și vitaminic. Constituie un factor de prognostic sever în evoluția dializaților, accidentele coronariene reprezentînd una din principalele cauze de deces.

5. *Insuficiența cardiacă* este, de regulă, rezultanta finală a acțiunii prelungite a unui complex de factori:

a) Hipertensiunea arterială;
b) Hipervolemia;
c) Creșterea minut-volumului cardiac datorită anemiei;
d) Anemia severă cvasiconstantă;
e) Tulburările electrolitice și acido-bazice;
f) Calcificări miocardice, ce pot antrena tulburări de conducere și calcificări valvulare;
g) Calcificări ale coronarelor ce induc deficit de irigație miocardică;
h) Acțiunea unor substanțe toxice neidentificate asupra miocardului;
i) Carențe de vitamine și proteine;
j) Creșterea presiunii în circulația pulmonară, secundară insuficienței ventriculare stîngi sau unor microembolii pulmonare;
k) Încărcarea cordului prin șunt Scribner sau fistulă Cimino-Brescia (cu cît scurtcircuitul arterio-venos este mai proximal, încărcarea cordului crește);
l) Modificări importante și rapide ale volemiei: la începutul dializei, volemia scade prin umplerea circuitului extracorporeal și crește ulterior prin restituirea sîngelui la sfîrșitul dializei.

Deficitul miocardic se poate exprima fie prin insuficiență ventriculară stîngă, fie prin insuficiență cardiacă globală.

Tratamentul corect al insuficienței cardiace la dializați constă în:

— dialize scurte și repetate zilnic, cu ultrafiltrare;
— combaterea HTA;
— corectarea anemiei și a tulburărilor electrolitice;
— digitalizare, ținînd cont de diureza restantă și de *clearance*-ul digitalicului prin membranele de dializă; vor fi preferate preparatele care conțin glicozizi cu eliminare biliară (digitoxină).

Hemodializa este cardiotonicul major pentru bolnavii dializați.

6. *Pericarditele* apar la bolnavii dializați cu o frecvență de 18%.

Forme clinice:

a) Pericardita uremică brightică, cu modificările clinice cunoscute, în general dispare după primele dialize.

b) Pericardita uremică asociată dializei, se întîlnește la 14—16% din bolnavii dializați. Poate evolua fie asimptomatic, fie zgomotos cu febră, durere toracică, revărsat pericardic sanguinolent sau franc hemoragic, pînă la tamponadă cardiacă. Această formă poate să apară precoce sau după luni și ani de dializă, fiind rebelă la tratamentul prin hemodializă intensivă.

Etiopatogenia nu este cunoscută. Sînt incriminați: dialize insuficiente, cu acumularea în sînge de produși toxici cu greutate moleculară medie, sau o infecție virală (virus citomegalic sau un alt virus, cu acțiune lentă).

În caz de pericardită acută se iau următoarele măsuri:

— Creșterea duratei și frecvenței dializelor sau alternarea hemodializelor cu hemofiltrarea: două hemodialize și o ședință de ultrafiltrare pe săptămînă. Hemofiltrarea are un *clearance* mai bun pentru molecule medii decît hemodializa.

— Heparinizare regională pentru a evita hemopericardul indus prin sîngerare la nivelul țesutului de granulație.

— Administrare de Indometacină (s-au citat unele rezultate favorabile, dar nu se știe dacă nu a fost o coincidență cu evoluția spontană spre vindecare).

— Pericardiocenteză de necesitate, în caz de tamponadă sau în scop terapeutic, în formele cu evoluție prelungită. Se introduce pe ac un cateter în pericard, se aspiră lichidul pericardic și se injectează un corticosteroid greu resorbabil (acetat de triamcinolon); se lasă cateterul pe loc și la intervale de 24 de ore se repetă aceeași manevră.

— Fenestrare pericardică sau pericardectomie în caz de eșec al tratamentelor de mai sus.

c) Pericardita constrictivă apare rar la dializați. Tratamentul este chirurgical.

7. *Patologia legată de șuntul arterio-venos.* La nivelul șuntului Scribner pot să apară hemoragii, tromboze, flebite sau alte infecții, cu risc major de tromboembolii.

Fistula arterio-venoasă prezintă riscul formării unor dilatații anevrismale ce se pot rupe spontan. Fistulele coagulate pot fi locul de pornire a unor embolii masive sau de microembolii. O altă complicație este reprezentată de dilatația accentuată a fistulei, cu creșterea debitului la peste 1 l/min (se poate ajunge la 6—8 l/min), avînd drept consecință apariția HTA și instalarea insuficienței cardiace. Tratamentul constă în recalibrarea anastomozei arterio-venoase sau în ligatura fistulei.

MANIFESTĂRI NEUROLOGICE

Principalele manifestări sînt: polinevrita, encefalopatia și convulsiile.

1. *Polinevrita* bolnavilor dializați este de tip senzitivo-motor, simetrică, cu localizare periferică, predominant distală. Afectează precoce sensibilitatea profundă. Se manifestă inițial prin parestezii în membrele inferioare (senzația de tălpi care ard), deficite motorii (senzație de oboseală musculară), hipotonie sau crampe musculare.

Are o evoluție progresivă, neinfluențată de vitaminoterapie. Viteza de conducere nervoasă, care în mod normal, la nivelul nervului sciatic popliteu extern este de 40 m/sec., este alungită.

Etio-patogenia nu este cunoscută. Se presupune că polinevrita s-ar datora acumulării unor substanțe toxice cu greutate moleculară medie, greu dializabile. Poate retroceda parțial la creșterea numărului orelor de dializă sau la utilizarea de dializoare cu membrane de mare permeabilitate. Se vindecă prin transplant renal.

2. *Encefalopatia*. Se descriu mai multe forme clinice de encefalopatie la bolnavii dializați:

a) Encefalopatia de tip Wernicke, datorită unui deficit de tiamină, poate fi prevenită sau corectată prin administrarea de vitamină B_1.

b) Encefalopatia de dializă sau demența de dializă a fost descrisă de Alfrey în anul 1972. Poate surveni în primele luni sau după mulți ani de la inițierea dializelor. Se manifestă prin tulburări de vorbire, de scris și deteriorarea intelectuală progresivă, care merge pînă la demență. Evoluția este ireversibilă spre moarte. La examenul anatomopatologic s-au constatat cantități crescute de aluminiu în creier, os și mușchi. Se crede că această encefalopatie s-ar datora intoxicației cronice cu aluminiu, care la bolnavii dializați poate să apară fie secundar abuzului de hidroxid de aluminiu *per os*, sau, mai frecvent, datorită cantității crescute de aluminiu în apa din care se prepară soluția de dializă.

Toate tratamentele încercate, inclusiv creșterea numărului orelor de dializă sau transplantul renal, s-au dovedit ineficace.

c) Sindromul de dezechilibru de dializă, descris de Kennedy în anul 1962, apare în timpul sau la sfîrșitul dializelor care se fac la bolnavi cu intoxicație uremică majoră: cifre mari de retenție azotată, acidoză accentuată, tulburări hidro-electrolitice etc. Se manifestă prin cefalee, tulburări de vedere, iritabilitate, contracturi musculare, convulsii comă. Se datorește unui edem cerebral a cărui cauză nu este clară. Inițial, s-a crezut că apare datorită scăderii mai accentuate a ureei în sînge decît în creier, diferența de osmolaritate ducînd la edem cerebral, dar experimental s-a demonstrat că ureea în celulele cerebrale la sfîrșitul dializei are aceeași concentrație cu cea din sînge. S-au incriminat alte substanțe osmotice active, care nu au fost însă identificate. O altă ipoteză susține că sindromul de dezechilibru de dializă s-ar datora unei hipoxii cerebrale consecutive modificării curbei de disociere a oxihemoglobinei, prin corectarea rapidă a acidozei.

Tratamentul constă în prevenirea sindromului prin efectuarea de dialize cu durată redusă și mai frecvente la bolnavii cu intoxicație uremică accentuată.

d) Encefalopatia toxică-medicamentoasă a fost descrisă la bolnavii dializați, care abuzează de Diazepam sau Amitriptilină. Cedează la sistarea administrării medicamentelor respective.

3. *Convulsiile* apar relativ rar la bolnavii dializați. În afară de accidentele din timpul dializei (edem cerebral prin osmolaritate scăzută a dializantului sau encefalopatie hipertensivă), convulsiile pot să apară și în cadrul encefalopatiei de dializă, a sindromului de dezechilibru de dializă sau prin redeșteptarea unor focare epileptogene.

MANIFESTĂRILE ENDOCRINE

1. *Osteodistrofia renală.* Hemodializa cronică nu corectează tulburările metabolismului fosfo-calcic din uremie. Dimpotrivă, creşterea duratei de supravieţuire a bolnavului dializat antrenează agravarea progresivă a acestor tulburări, care pot fi schematizate astfel:

a) *Hiperfosfatemia.* Datorită insuficienţei renale eliminarea urinară de calciu şi fosfaţi este tulburată. În timp ce excreţia urinară de calciu urmează fidel reducerea filtratului glomerular, excreţia fosfaţilor rămîne nemodificată pînă la un *clearance* de creatinină de 30 ml/min. Din acest stadiu al IRC, o alimentaţie bogată în fosfaţi, împreună cu fosfaţii de origine endogenă, poate duce la creşterea fosfatemiei la peste 6—8 mg/dl.

b) Hipocalcemia apare, în principal, datorită tulburării metabolismului vitaminei D: ergocalciferolul şi colecalciferolul, hidroxilate în poziţia 25 la ficat (25—HED şi 25—HCC), din cauza deficitului funcţional renal nu mai suferă la nivelul rinichiului hidroxilarea în poziţia 1. Datorită acestui fapt metaboliţii activi ai vitaminei D, dihidroxiergocalciferolul şi dihidroxicolecalciferolul lipsesc sau sînt prezenţi în cantităţi reduse. Ca urmare, scade absorbţia intestinală a calciului şi osul devine rezistent la acţiunea parathormonului.

c) Hiperparatiroidismul secundar reprezintă a treia verigă importantă a tulburării metabolismului fosfo-calcic în IRC.

d) Alţi factori care contribuie la tulburarea metabolismului fosfo-calcic în IRC sînt:

— rezistenţa scheletului la acţiunea parathormonului, datorită deficitului în 1—25 $(OH)_2$-colecalciferol;

— acidoza, care duce la mobilizare de calciu din schelet;

— acumularea de aluminiu în os, în caz de utilizare de apă cu conţinut bogat în aluminiu, pentru soluţia de dializă; consecinţa: osteomalacie.

Hemodializa iterativă normalizează valorile calcemiei, în condiţiile în care soluţia de dializă conţine peste 3 mEq/l calciu; cele mai multe centre de dializă utilizează în prezent dializant cu o concentraţie în calciu de 3,5 mEq/l.

Manifestările clinice ale osteodistrofiei renale sînt: osteomalacia, osteita fibroasă şi osteoscleroza. Acestea apar, în principal, datorită acţiunii parathormonului la nivelul scheletului, unde produce activarea celulelor osteoprogenitoare şi a osteocitelor, cu osteoliză periostică şi eliberarea calciului în circulaţie. Concomitent osteoclastele determină distrucţia osului vechi, care este înlocuit de os nou, cu proprietăţi mecanice inferioare.

Consecinţele clinice ale osteodistrofiei sînt: fracturi osoase, deformări osoase mutilante, dureri osoase spontane şi la presiune, slăbiciune musculară, calcificarea ţesuturilor moi. Această din urmă manifestare apare cînd produsul calcemie × fosfatemie (în mg/dl) este mai mare de 70.

Calcificările pot avea sedii diferite:

— articular şi periarticular, cu crize dureroase inflamatorii, realizînd pseudoguta fosfo-calcică Mac Carty care cedează la colchicină; se localizează cel mai frecvent la articulaţiile pumnilor, genunchiului, umărului şi apare la 20% din dializaţi;

— vascular, în special la arterele pelvine și ale membrelor inferioare;

— oculare; ele pot interesa corneea, conjunctiva (ochi roșu, cu senzație de praf în ochi), cristalinul și se întîlnesc la 40—60% din dializați;

— viscerele (rinichi, pulmon, miocard); sînt rar diagnosticate dar la necropsii s-au pus în evidență la 60—70% din dializații decedați.

Frecvența osteodistrofiei renale este apreciată la 100% din pacienții dializați de cercetătorii care au efectuat investigații complexe: biochimice, biopsii osoase, examene radiografice și scintigrafice osoase, densimetrie osoasă.

Tratamentul osteodistrofiei renale constă în:

— reducerea conținutului în fosfor al dietei;

— administrarea hidroxidului de aluminiu, în doză de 6—7 g pe zi, pentru scăderea absorbției intestinale a fosfaților. Se prescriu: Alucol, Calmogastrin, Gelusil, Aludrox ș.a.;

— efectuarea unui program corect de dialize, cu un dializant care conține 3,5 mEq/l calciu.

În cazul în care osteodistrofia persistă, se poate administra un metabolit activ, dihidroxilat al vitaminei D, de exemplu Rocaltrol, *per os*, în doză de 0,25 µg/zi, luni de zile, eventual asociat cu calciu *per os*, sub stricta supraveghere a calcemiei. Administrarea preparatului se oprește la apariția hipercalcemiei. Concomitent cu această terapie sau în absența acesteia, separat, se fac dialize timp de 4 luni cu dializant care conține calciu în concentrație de 4 mEq/l și magneziu 2,5 mEq/l.

Paratiroidectomia subtotală constituie măsura cea mai eficientă și se efectuează în cazul în care survin două din următoarele situații:

— persistența simptomelor după 4 luni de dializă cu dializant ce conține calciu 4 mEq/l;

— osteită fibroasă diagnosticată radiologic și histologic + calcificări ale țesuturilor moi;

— prurit accentuat, în pofida unor dialize corecte, suficiente;

— prezența osteomalaciei.

2. *Hormonii sexuali și fertilitatea bolnavilor dializați.* Bărbații dializați pot să prezinte ginecomastie și, adesea, scăderea libidoului, impotență și reducerea pînă la dispariție a spermatogenezei. Alte tulburări sînt: erecții în timpul dializei, priapism.

Femeile dializate prezintă cicluri neregulate, majoritatea anovulatorii. Meno-metroragiile sînt frecvente, accentuate de heparinizare, uneori greu de tratat, necesitînd chiar histerectomie. Șansele de apariție a unei sarcini la femeile dializate sînt de 0,5%. Mortalitatea fetală este de 40—60%.

MANIFESTĂRI HEMATOLOGICE

1. **Anemia renală.** La bolnavii cu IRC hemodializați iteritiv se descriu aceleași cauze ale anemiei ca și la bolnavii cu IRC nedializați, adăugîndu-se și alte cauze:

α) *Eritropoieză scăzută* prin:

a) Deficitul de eritropoietină renală este cauza cea mai importantă a anemiei renale. Este interesant faptul că după 2—3 ani de dializă intră în funcțiune focare extrarenale care secretă eritropoietină, ceea ce duce la ameliorarea anemiei.

b) Scăderea eritropoiezei datorită intoxicației uremice.

c) Perturbarea metabolismului fierului prin:

— scăderea absorbției intestinale;

— scăderea încorporării în hematii;

— sechestrarea în depozite;

— pierderi crescute de sînge, prin: sindromul hemoragipar al insuficienței renale; recoltări repetate de probe de sînge la bolnavii dializați, pentru investigații sau în scop de cercetare (cantitatea totală poate atinge 3 l/an); supradozarea heparinei la dialize; recuperarea incompletă a sîngelui de pe tubulatură sau din dializor — circa 10 ml sînge la o dializă = 1 500 ml/an; accidente în timpul dializei, ca de exemplu ruperea membranei sau coagularea sîngelui în circuitul extracorporeal.

Diverși autori au calculat că pierderile obligatorii de sînge la bolnavii dializați sînt de 200—600 ml/lună.

d) Carențele proteice și vitaminice reprezintă o cauză a anemiei la bolnavii dializați la care dieta este deficitară — hipoproteică — și la care pierderile obligatorii de vitamină B_{12} și acid folic în timpul dializei nu sînt compensate prin tratament de supleere.

e) Transfuziile repetate de sînge, în afara riscului de hemosideroză și hepatită virală, prezintă și inconvenientul că produc depresie medulară, prin suprimarea sau diminuarea slabei secreții de eritropoietină existente la acești bolnavi.

β). *Scurtarea duratei de viață a hematiilor* este al doilea mecanism patogenic al anemiei renale. Cauzele sînt multiple:

a) Acțiunea toxinelor uremice asupra eritrocitelor, cu blocarea enzimelor care intervin în glicoliza anaerobă, șuntul hezozomonofosfat și sinteza de glutation redus.

b) Deficitul de acid folic și vitamina B_{12}, cu megaloblastoză și accentuarea hemolizei.

c) Anemia hemolitică microangiopatică renală prin lezarea membranei hematiilor la nivelul microtrombilor de fibrină din vase sau din circulația extracorporeală:

— hemoliză extracorpusculară prin alterări ale microcirculației;

— anemie hemolitică extracorpusculară prin hemoliză în circulația extracorporeală, cu alterarea hematiilor în rinichiul artificial, mai ales în dializor și la nivelul pompei de sînge.

d) Anemia hemolitică care apare instalată ca o complicație a hemodializei are drept cauze:

— distrugerea oxidativă a eritrocitelor prin unii constituienți accidentali ai dializantului ca de exemplu nitriți, cloramină, formol;

— injurie termică a hematiilor prin temperatură crescută a soluției de dializă.

— traumatizarea hematiilor în rinichiul artificial.

Tratamentul anemiei renale la bolnavii dializați. Terapia prin hemodialize iterative influențează favorabil anemia renală reducînd intoxicația uremică, chiar după 2—3 ani de supraviețuire, prin ameliorarea eritropoiezei, consecutiv intrării în funcțiune a eritropoietinei de proveniență extrarenală.

Factorii etiopatogenici noi introduşi de hemdializă trebuie corectaţi. Pierderile de aminoacizi în timpul dializei trebuie acoperite prin dietă cu 1 g proteine pe kilocorp şi eventual prin produse cu aminoacizi esenţiali: L-Histidină sau Ketosteril.

Administrarea de Vitamină B_{12}, 150 γ i.m. pe zi — 5 zile pe lună şi de acid folic, 5 mg pe zi constituie o terapie obligatorie pentru toţi pacienţii dializaţi iterativ.

Terapia marţială este de asemenea indicată la bolnavii dializaţi, pentru compensarea pierderilor mari de sînge, inerente dializei.

Hormonii anabolizanţi pot ameliora uneori anemia renală dar în doze mari, de 100—200 mg/săptămînă. Aceste doze nu pot fi administrate decît pe timp limitat, de una-două luni, deoarece au efecte secundare: acnee, hirsutism, priapism, colestază, hepatom.

2. Patologia leucocitelor la dializaţi. *Leucocitoza* se întîlneşte frecvent la bolnavii cu IRC fără să fie vorba de o infecţie. Neutrofilele pot fi hipersegmentate cînd există un deficit de vitamină B_{12} sau de acid folic.

Leucopenia apare în prima oră de dializă la bolnavii care utilizează dializoare cu membrană din Cuprophan. La nivelul acestei membrane se produce o activare a complementului, cu formare de agregate leucocitare, care sînt reţinute la nivelul plămînului. Fenomenul este reversibil.

3. **Diateza hemoragică.** Patogenia diatezei hemoragice care apare la bolnavii dializaţi este mixtă: tromopatie+coagulopatie+vasopatie.

Tulburările trombocitare sînt reprezentate de: scăderea adezivităţii trombocitare, a concentraţiei şi eliberării factorilor 3 şi 4 plachetari.

În cursul dializei există un consum al trombocitelor şi factorilor plasmatici ai coagulării şi concomitent o creştere a monomerilor de fibrină, chiar dacă heparinizarea este corectă. Cauza este reprezentată de contactul sîngelui cu membranele artificiale şi efectul distructiv al pompelor şi tubulaturii asupra eritrocitelor şi plachetelor.

Factorul vascular implicat în diateza hemoragică este reprezentat de creşterea fragilităţii şi permealibităţii capilare, sub acţiunea produşilor toxici uremici.

MANIFESTĂRI DIGESTIVE

Ulcerul gastro-duodenal se întîlneşte frecvent la bolnavii dializaţi. Hipersecreţia şi hiperaciditatea gastrică se pot explica prin:

— lipsa de degradare renală a gastrinei;
— stresul psihic permanent al dializaţilor;
— stimularea secreţiei de gastrină în prezenţa unui exces de calciu ionizat, determinat de hiperparatiroidism.

Dializaţii prezintă un grad de atrofie a mucoasei jejunale, care poate antrena tulburări de digestie şi de absorbţie, traduse prin diaree cronică, rebelă la tratament.

Pancreasul exocrin şi ficatul prezintă deseori la dializaţi leziuni inflamatorii cronice.

Ascita, care apare uneori la pacienţii dializaţi, are o etiologie necunoscută, ca şi pericardita de dializă. În unele cazuri, poate fi datorită unei hipertensiuni portale consecutive unei ciroze hepatice, insuficienţei cardiace sau unei pericardite; de cele mai multe ori, însă, aceste cauze nu pot fi puse în evidenţă. Lichidul de ascită este bogat în proteine: 30—60 g/l. Busselmeier a obţinut rezultate bune prin instilare repetată, intraperitoneal, de acetat de triamcinolon în doză de 200 mg.

MANIFESTĂRI CUTANATE

1. **Pruritul** localizat sau generalizat poate fi continuarea simptomatologiei uremiei sau poate să apară la intervale variabile de timp după începerea hemodializelor. Se întîlneşte la 15—86% din dializaţi.

Cei mai mulţi autori îl consideră drept o manifestare a hiperparatiroidismului secundar. S-ar datora depunerii de calciu în plexurile papilare dermice.

Tratamentul constă în badijonări externe cu alcool mentolat, administrarea de antihistaminice de sinteză, perfuzii cu Xilină 1%, raze ultraviolete şi efectuarea de hemodialize frecvente.

2. **Pigmentarea** este un semn cvasiconstant la bolnavii cu IRC. Uneori, se accentuează după începerea hemodializelor, fiind exagerată după expunerea la soare. Apare mai net la bolnavii subdializaţi.

Pigmentarea se datoreşte retenţiei pigmenţilor înrudiţi cu carotenul, care au greutatea moleculară de circa 500.

3. **Pseudoporfirina cutanată** a fost descrisă la dializaţi de Thivolet. Se manifestă ca o dermatoză buloasă fotosensibilă, dar fără tulburări biochimice caracteristice porfiriilor. Patogenia este discutată, fiind incriminat un mecanism toxic sau toxic-alergic la dietilfosfat, furosemid sau săruri ale acidului nalidixic.

MANIFESTĂRI ARTICULARE

Sînt secundare modificările acidului uric în sînge şi ale metabolismului calciului. La bolnavii dializaţi iterativ concentraţia acidului uric în sînge creşte dacă dializele sînt insuficiente. La nivele mari ale uricemiei poate să apară guta. În această situaţie se poate administra Colchicină, se fac dialize mai frecvente şi se prescrie Allopurinol în doze de 100—300 mg/zi.

TULBURĂRILE METABOLISMULUI INTERMEDIAR

1. **Tulburările metabolismului glucidic** constau în: toleranţă scăzută la glucoză în prezenţa unei insulinemii crescute, situaţie explicată prin prezenţa unor tulburări în utilizarea glucozei de către ţesuturile periferice, tulburări de transformare hepatică a glucozei, modificări ale secreţiei de insulină şi lipsa de metabolizare renală a insulinei.

2. **Tulburările metabolismului lipidic** se manifestă prin: hipertrigliceridemie, creşterea acizilor graşi liberi din plasmă (în special după dializă)

şi valori de regulă normale ale colesterolului, fosfolipidelor şi lipoproteinelor cu densitate joasă (L.D.L.).

Tulburările glucidice sînt în strînsă corelaţie cu cele ale metabolismului lipidic, ambele concurînd la ateroscleroza accentuată a bolnavului dializat.

3. **Tulburările metabolismului protidic** sînt de ordin cantitativ (aport scăzut, pierderi de aminoacizi în soluţia de dializă, sinteză scăzută) dar şi calitativ, traduse prin alterarea legăturilor proteinelor cu diferite substanţe. Dintre aminoacizii esenţiali care se pierd la dializă, cel mai deficitar pare a fi histidina, ceea ce justifică administrarea sa zilnică la dializaţi, în unele centre de dializă.

MANIFESTĂRI INFECŢIOASE

Bolnavii hemodializaţi iterativ au o mare receptivitate la infecţii exogene şi un permanent risc al activării unor focare infecţioase latente din organism.

Patologia infecţioasă a bolnavilor dializaţi este dominată de hepatita cu virus B. Transmiterea acestui virus se face în peste 20% din cazuri prin transfuzie de sînge, dar calea de contaminare o pot constitui şi saliva, sîngele, urina şi fecalele bolnavului sau purtătorului de AgHBs.

Prevenirea contaminării cu antigen HBs presupune o serie de măsuri de protecţie, pe primul plan fiind izolarea purtătorilor şi bolnavilor în săli de dializă separate, cu circuit şi grupuri sanitare complet separate de restul centrului de hemodializă. Alte măsuri profilactice sînt restrîngerea transfuziilor şi dezinfecţia curentă a aparaturii şi sălilor de dializă.

De o mare gravitate sînt, la dializaţi, infecţiile la nivelul şunturilor, cu riscul septicemiilor.

Morbiditatea prin tuberculoză, în special cu localizare pulmonară, este crescută la bolnavii hemodializaţi iterativ, mai ales prin reactivarea leziunilor stabilizate.

DIETA BOLNAVILOR CU IRC ÎN STADIUL DE UREMIE DEPĂŞITĂ

Unul din marile beneficii pe care le aduce hemodializa cronică este posibilitatea de a permite bolnavului o alimentaţie echilibrată, aproape normală, după marile restricţii dietetice impuse de stadiul uremic al IRC.

Raţia de proteine este de 0,8—1,2 g/kilocorp, în medie de 1 g/kilocorp. Cantitatea de proteine trebuie să fie mai mare la copiii în creştere, la bolnavii cu sindrom nefrotic, la care se adaugă la raţie cantitatea de proteine pierdute în urină. Din totalul proteinelor permise, 2/3 trebuie să fie proteine de origine animală, de înaltă calitate biologică. Aportul alimentar trebuie să acopere necesităţile metabolice, dar şi pierderile de aminoacizi din timpul dializei, care se ridică la circa 5 g aminoacizi pe oră.

Lipidele sînt permise în cantitate de 0,5 g/kilocorp. La vîrstnici și la pacienții cu hipertrigliceridemie se preferă grăsimile vegetale, dacă este posibil cele cu acizi grași cu lanț carbonic de mărime medie.

Glucidele trebuie să acopere rația alimentară pînă la un aport caloric de 35 cal/kilocorp.

Sodiul. Aportul alimentar de sodiu trebuie individualizat: dietă hiposodată la bolnavii cu HTA, sindrom nefrotic, insuficiență cardiacă, edeme, la cei oligo-anurici, binefrectomizați și dietă normosodată la cei aflați în echilibru hidro-sodat și cu diureză păstrată.

Potasiul este, alături de sodiu, principiul alimentar care trebuie strict raționalizat la bolnavii dializați iterativ. La cei cu oligo-anurie, aportul potasiu se reduce la 30 mEq/24 de ore. Pacienții trebuie să fie preveniți asupra pericolului pe care îl reprezintă atît hipo- cît și hiperkaliemia și asupra necesității respectării cu strictețe a rației de potasiu.

Apa. Consumul de lichide trebuie raționalizat. Se permit 700 ml lichide în plus peste diureză, pentru a menține bolnavul în echilibru hidric. Nu sînt de dorit retenții hidrice de peste 2 000 g între dialize.

REZULTATELE TERAPIEI PRIN HEMODIALIZE ITERATIVE

Hemodializa cronică reprezintă unul din marile succese ale medicinii moderne.

Bolnavii cu IRC, chiar și cei cu funcția renală integral pierdută, dacă sînt corect dializați trebuie să prezinte: apetit normal, stare generală bună, tensiune arterială normală, uree sanguină sub 200 mg/dl, kaliemie sub 5 mEq/l înainte de dializă, produsul calcemic x fosfatemie (în mg/dl) mai mic de 70, creșterea sau cel puțin menținerea constantă a nivelului hemoglobinei și hematocritului.

Pentru a atinge acești parametri bolnavul dializat iterativ trebuie să respecte cu rigurozitate:

1. Programul de dialize: 3 dialize pe săptămînă, numărul orelor de dializă fiind în funcție de suprafața și natura membranei dializorului.
2. Dieta prescrisă.
3. Normele de igienă privind îngrijirea șuntului sau fistulei arteriovenoase, odihna, prevenirea infecțiilor ș.a.
4. Tratamentul medicamentos. În afară de indicațiile terapeutice speciale, la orice bolnav dializat iterativ trebuie prescrise:

— Vitaminoterapie per os sau parenteral, mai ales vitamine hidrosolubile, pentru compensarea pierderilor în timpul dializei. De obicei, se prescriu vitaminele B_1, B_6, B_{12} și acid folic.

— Hidroxid de aluminiu 6—10 g/zi (Alucol, Calmogastrin, Gelusil, Aludrox), ca medicație chelatoare intestinală pentru fosfați necesară menținerii fosfatemiei la nivelul de 4—5 mg/dl.

— Medicație anabolizantă; Decanofort sau Decadurabolin 50 mg, i.m. — la 3—4 săptămîni.

— Fier per os sau i.v., pentru acoperirea pierderilor cronice de sînge la care este supus bolnavul hemodializat iterativ.

Durata de viață. Mortalitatea globală a bolnavilor cu IRC hemodializați iterativ este de circa 10% pe an, dar diferă în funcție de vîrstă (20—40% pe an la pacienții în vîrstă de peste 55 de ani și anume numai 2—3% la cei în vîrstă de 20—40 de ani), de natura afecțiunii renale (45% în amiloidoză, 35% în nefropatia lupică și 25—30% pe an în nefropatia diabetică). Prezintă importanță de asemenea și dotarea și experiența centrului de hemodializă.

Cauzele de deces la bolnavii dializați iterativ, în ordinea frecvenței, după statistica EDTA sînt următoarele:

— Bolile cardio-vasculare (60—80% din decese): insuficiența cardiacă, accidentele vasculare cerebrale, infarctul miocardic, pericardita și tamponada cardiacă.

— Infecțiile (15—16%): septicemii, bronho-pneumonie, hepatită virală.

— Hiperkaliemia (10%).

— Suicidul sau refuzul de a continua hemodializele (1—2% din decese).

Hemodializa cronică este compatibilă cu supraviețuirea îndelungată. Există bolnavi care se dializează de peste 20 de ani. Rata mortalității este în continuă scădere, în concordanță cu perfecționările tehnice aduse hemodializei și cu o cunoaștere din ce în ce mai bună a cauzelor și modului de prevenire și combatere a patologiei bolnavului dializat.

Reintegrarea socio-profesională este neașteptat de bună pentru o terapie de lungă durată, prin care se protezează funcția unui organ de importanță vitală:

— 35—40% din pacienții dializați în spital și 64% din cei cu hemodializă la domiciliu își continuă activitatea profesională;

— 40—50% din bolnavi sînt reintegrați în familie, fără să desfășoare activitate profesională;

— 10—25% au o evoluție mai puțin bună, grevată de complicații, care necesită repetate internări în spital.

HEMODIALIZA LA DOMICILIU

Prima hemodializă la domiciliu a fost efectuată în Japonia, în anul 1961, dar dezvoltarea acestei metode a fost impulsionată, după anul 1964, de Scribner, Merrill și Shaldon.

După o perioadă de antrenament de cîteva luni, efectuat într-un centru de hemodializă, pacientul își continuă dializele la domiciliu.

În centrul de hemodializă, pacientul este învățat să cunoască principiile hemodializei, aparatul de dializă, tehnica efectuării dializei, măsurile care trebuie luate în caz de accident.

Hemodializa la domiciliu se poate efectua prin autodializă, cînd pacientul realizează singur, integral, toți timpii dializei, inclusiv puncționarea fistulei arterio-venoase, sau cu participarea unui membru al familiei sau personal sanitar, care ajută bolnavul la începerea și la terminarea dializei.

Pentru realizarea hemodializei la domiciliu sînt necesare următoarele condiții: pacientul trebuie să aibă un psihic echilibrat, un nivel intelectual adecvat și să cunoască în amănunțime tehnica hemodializei.

Pentru hemodializa la domiciliu se face o selecționare a bolnavilor: se contraindică această terapie bolnavilor cu complicații (insuficiență cardiacă, pericardită, hipotensiune arterială în timpul dializei ș.a.) și celor cu fistulă arterio-venoasă dificil de puncționat.

Echipamentul pentru hemodializă la domiciliu constă din:

— Stația de preparare a apei (dedurizare sau mai bine deionizare sau osmoză inversă), cu debit adecvat și regenerare automată.

— Monitoring cu automatizarea și alarmarea principalelor elemente ale dializei, pentru a asigura o securitate deplină în timpul dializei, inclusiv pentru dializa în timpul nopții.

— Materiale consumabile pentru dializă ușor de manevrat, cunoscute de bolnav din perioada antrenamentului în centrul de hemodializă.

Avantajele hemodializei la domiciliu față de dializa în cadrul centrului:

1. Reintegrarea totală a bolnavului în viața de familie și recuperare bună pentru activitatea profesională, prin efectuarea dializelor în cursul nopții.

2. Mortalitatea redusă: după 5 ani supraviețuirea este de 70,6% la bolnavii dializați la domiciliu și de 53,2% pentru cei cu hemodializă în cadrul centrului.

3. Complicațiile infecțioase, inclusiv hepatita virală, sînt mult mai rare decît la bolnavii dializați în spital.

4. Preț de cost mai redus.

ALTE METODE DE EPURARE EXTRARENALĂ

DIALIZA PERITONEALĂ (DP)

Putnam, în anul 1922, în studii efectuate pe cîine, a demonstrat că peritoneul poate constitui o membrană de dializă.

Ganter a realizat, în anul 1923, primele dialize peritoneale, inițial la iepure și cobai, ulterior și la om.

DP s-a dezvoltat mult în perioada anilor 1960—1975, paralel cu perfecționarea materialelor și echipamentului necesar acestei terapii.

Popovich ș.a. și Oreopoulos ș.a. au introdus în practică, în perioada 1976—1978, dializa peritoneală ambulatorie continuă, metodă de tratament aflată în continuă dezvoltare.

Principiile dializei peritoneale. În cavitatea peritoneală se introduce o soluție electrolitică realizîndu-se schimburi cu sîngele, prin difuziune și osmoză, prin intermediul peritoneului, ce se comportă ca o membrană de dializă.

Structurile pe care o substanță trebuie să le traverseze pentru a pătrunde din sînge în cavitatea peritoneală sînt: pelicula lichidiană parietală endocapilară, celula endotelială capilară, membrana bazală capilară, celula mezotelială peritoneală, pelicula lichidiană endoperitoneală. Grosimea acestor straturi este de 32—34 microni.

Factorii care contribuie la realizarea DP sînt: 1 — membrana peritoneală și 2 — soluția de dializă.

1. *Peritoneul* este implicat prin următorii factori anatomofuncţionali:

a) Suprafaţa peritoneului care este de 1,2—2 m², dar numai o parte din aceasta contribuie la realizarea dializei peritoneale, deoarece sîngele nu circulă concomitent prin toate capilarele peritoneale.

b) Vascularizaţia peritoneului. Vasodilataţia obţinută prin unele substanţe (glucagon, prostaglandinele PGE şi PGA, tolazolin ş.a.) creşte eficienţa DP.

c) Permeabilitatea peritoneului. Membrana peritoneală poate fi traversată de molecule cu dimensiuni pînă la 30—40 Å.

2. *Soluţia de dializă peritoneală* are următoarea compoziţie:

— Natriu = 132—140 mEq/l
— Clor = 99—101 mEq/l
— Acetat sau lactat = 35—40 mEq/l
— Calciu = 3,5 mEq/l
— Magneziu = 1,5 mEq/l
— Glucoză = 1,5 sau 4,25 g/dl.

Rezultă că soluţia pentru DP este hiperosmolară (334—352 mOsm/litru). Prin creşterea osmolarităţii soluţiei de dializă creşte extracţia de apă din sînge, prin fenomenul de osmoză, ceea ce permite menţinerea bolnavului în echilibru hidric.

În afară de substanţele de mai sus, în soluţia de dializă se pot adăuga: albumină umană (creşte dializanţa substanţelor care se leagă de proteine), emulsii grăsoase (cresc eliminarea substanţelor liposolubile), potasiu, medicamente (antibiotice, heparină, xilină ş.a.).

Compoziţia soluţiei de dializă se stabileşte în funcţie de parametrii umorali ai fiecărui caz tratat.

Metode de dializă peritoneală

1. *Dializa peritoneală intermitentă.* Se fac 30—56 de ore de DP pe săptămînă, adică 3—4 DP, cu durata de 10—14 ore fiecare.

Se folosesc trei metode:

a) DP prin perfuzie intermitentă printr-un singur cateter (Grollman). Se introduce soluţia de dializă, se lasă în cavitatea peritoneală 20—30 minute şi apoi se evacuează.

Această metodă asigură un *clearance* de uree scăzut (20 ml/min), deoarece debitul soluţiei de dializă este mic, de 1—3 l/oră.

b) DP prin schimbarea rapidă a soluţiei de dializă (Tenckhoff). Debitul soluţiei de dializă este de 11—12 l/oră, cu un *clearance* al ureei de 40 ml/min. Creşterea debitului se obţine prin suprimarea timpului de echilibru, soluţia de dializă fiind injectată şi evacuată continuu din cavitatea peritoneală, cu ajutorul unor pompe.

c) DP prin perfuzie rapidă cu volum restant este o combinare a celor două metode descrise anterior.

2) *Dializa peritoneală continuă ambulatoriu.* Se realizează o DP continuă prin prezenţa permanentă în cavitatea peritoneală a 2 l de soluţie de dializă. Aceasta se înlocuieşte la intervale de 4—8 ore, zilnic.

Tehnica dializei peritoneale

1. *Cateterul* este dispozitivul prin care soluţia de dializă se introduce şi se evacuează din cavitatea peritoneală.

Există două modalități de acces la peritoneu;

a) *Tehnica puncțiilor peritoneale repetate.* La fiecare dializă se introduc și se scot cateterele. Metoda se folosește în tratamentul IRA.

b) *Tehnica cateterului in situ* folosește cateterul Tenckhoff din Silastic, compus din 3 segmente: un segment intraperitoneal, cu o lungime de 15 cm, cu numeroase perforații pentru circulația soluției de dializă, o porțiune subacută de 7 cm și un segment extern de 10 cm.

Cateterul este prevăzut cu două inele din Dacron cu ajutorul cărora se fixează la peretele abdominal (un inel intraperitoneal și al doilea inel subcutan).

Durata de exploatare a unui cateter Tenckhoff este de cîteva luni.

c) *Tehnica puncționării abdomenului.* Locul de puncție poate fi:

— pe linia mediană, subombilical la 2—5 cm;

— pe linia mediană, supraombilical la 2 cm;

— în punctele Mac Burney.

După o pregătire generală (golirea vezicii urinare, toaleta tegumentului abdominal, preanestezie), se face anestezie locală cu Xilină 1%, se practică o incizie longitudinală de 2—3 cm lungime și 1—2 cm adîncime și se introduce în cavitatea peritoneală trocarul perpendicular pe peretele abdominal. Prin trocar se introduce cateterul, al cărui vîrf trebuie să fie plasat în fundul de sac Douglas. Capătul extern al cateterului se fixează subcutan printr-un traiect arcuat, cu concavitatea în jos.

2. *Sistemele de perfuzie a soluției de dializă* în cavitatea peritoneală pot fi manuale, semiautomate sau automate.

Tehnica de DP cea mai utilizată în ultimul timp în tratamentul IRC este dializa peritoneală continuă ambulatorie (DPCA). Se utilizează soluție pentru dializă ambalată în pungi din material plastic, care au un dispozitiv prin care bolnavul le conectează, în condiții sterile, la cateterul peritoneal. Lichidul se scurge prin gravitație în cavitatea peritoneală, iar punga golită se pliază și se păstrează legată de centura bolnavului, care își poate continua activitatea. După 4—8 ore, punga se plasează în poziție declivă și lichidul peritoneal umple din nou punga, care se aruncă, înlocuindu-se cu alta. Acest procedeu se repetă de 4—6 ori/24 de ore.

Indicațiile dializei peritoneale sînt, după Tenckoff, următoarele:

1. *DP acută.* IRA care necesită numai 1—2 dialize, insuficiența cardiacă severă „ireductibilă“, intoxicații acute, IRC la bolnavi șocați.

2. *DP cronică:* bolnavi cu IRC pregătiți pentru transplant sau în așteptare pentru maturarea fistulei arterio-venoase, IRC la copii sau bătrîni peste 60 de ani, IRC asociată cu boli cardio-vasculare avansate, capital vascular impropriu pentru hemodializă, alergie la heparină.

Contraindicațiile dializei peritoneale. 1. *Contraindicații absolute:* peritonită, carcinomatoză peritoneală, intervenții chirurgicale sau traumatisme abdominale recente.

2. *Contraindicații relative:* infecții ale peretelui abdominal, enterostomie, comunicații congenitale sau cîștigate între cavitatea abdominală și torace, existența unei proteze abdominale recent instalate, pacienții cu hipercatabolism.

Avantajele dializei peritoneale:

— Poate fi efectuată la bolnavi la care HD este contraindicată sau greu de realizat. Nu necesită heparinizarea.

— Are un *clearance* pentru molecule medii mai bun decît HD, fiind mai eficientă în tratamentul pericarditei de dializă și al polinevritei. Nu se însoțește de hipertrigliceridemie.

Costul este mai redus decît al HD.

Dezavantaje. Complicații.

— *Clearance*-ul pentru produșii de retenție azotată este mai redus decît în HD.

— Se poate însoți de complicații: peritonită bacteriană sau chimică, sîngerări intraabdominale, eventrații, hematom al peretelui abdominal sau al intestinului, pierderea masivă de proteine.

ULTRAFILTRAREA SECVENȚIALĂ

Este o variantă a HD care constă în efectuarea de ultrafiltrări repetate, fără ca prin dializor să circule soluția de dializă.

Această metodă se folosește de obicei înaintea, pe parcursul sau între ședințele de hemodializă, la pacienți hiperhidratați, care nu suportă HD cu presiune de ultrafiltrare crescută. Acești pacienți, care în timpul HD prezintă hipotensiune arterială, în timpul ultrafiltrării, la aceeași presiune de ultrafiltrare, au TA normală.

HEMOFILTRAREA (HF)

Prin utilizarea unor dializoare care au membrana cu permeabilitate crescută sau/și suprafață mare, se realizează o ultrafiltrare importantă de 5—8 l/oră, respectiv de 20 l/ședință de hemofiltrare. În dializor nu circulă soluție de dializă iar ultrafiltratul sanguin este înlocuit cu o soluție electrolitică, care este perfuzată automat, pentru a menține volemia, concentrația electrolitică și echilibrul acido-bazic în limite cît mai apropiate de cele normale.

Clearance-urile pentru produși de retenție azotată sînt inferioare față de HD dar HF prezintă o serie de avantaje:

— normalizează cifrele tensionale la majoritatea pacienților cu HTA rezistentă la HD;

— ameliorează sau normalizează valorile lipidelor și trigliceridelor serice;

— au un *clearance* pentru molecule medii mai bun decît HD.

În ultimul timp, pentru a îmbina beneficiile celor două metode, la bolnavii cu IRC cu indicații speciale, se folosesc alternativ două hemodialize și o hemofiltrare pe săptămînă.

HEMOPERFUZIA

Principiul acestei metode constă în trecerea sîngelui printr-o substanță care are capacitatea de a adsorbi metaboliții toxici. Cele mai utilizate sînt filtrele cu cărbune activat, care posedă o mare capacitate de adsorbție a creatininei, acidului uric și altor compuși organici (mai mică, însă, pentru uree). Prezintă dezavantajul că granulele de cărbune sînt antrenate în circulație și, în același timp, rețin trombocitele în dispozitivul de hemoperfuzie, producînd o importantă trombocitopenie. Din aceste motive, s-a încercat îmbrăcarea granulelor de cărbune cu nitrat de celuloză sau cu albumină umană, sau fixarea granulelor pe suprafața unei membrane.

Mai nou, s-a trecut la realizarea unor microcapsule formate din Cuprophan ultrafin, de 0,02 μ, grosime, care conțin urează, cărbune activat sau alte enzime sau substanțe adsorbante. Se formează astfel un fel de „celule“ printre care circulă sîngele, care este purificat de substanțele conținute în exces.

Hemoperfuzia nu s-a impus pînă în prezent ca o metodă de terapie de lungă durată a IRC.

TERAPIA ORALĂ CU SUBSTANȚE ADSORBANTE

La bolnavii cu IRC decompensată nedializați se poate recurge la o terapie adjuvantă, utilizîndu-se substanțe adsorbante intestinale: cărbune activat 20—50 g/zi, amidon oxidat 25—30 g/zi sau asocierea celor două substanțe.

Prin acest tratament s-au obținut rezultate bune, timp de săptămîni sau luni, la bolnavi uremici, cu *clearance* de creatinină mai mic de 5 ml/min.

BIBLIOGRAFIE

1. ALFREY A.C., LE GENDRE C. R., KACHNY W. D. — The Dialysis Encephalopathy Syndrome, Possible Aluminium Intoxication, *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294, 184.
2. AUBIA J., MASRAMON J., DLOVERAS J., TORRENTS J., ORFILA A., LLORACH M. — Hemodialysis in patients over 60. XII-th Congress EDTA, Praga, 1980, 5.
3. BERGSTRÖM J., FURST P., ZIMMERMAN L. — Separation and Identification of uremic Middle Molecules, Proc. 8-th Intern. Congr. Nephrol., Atena, 1981, 595.
4. BLAGG C. R., VIZZO J. R., JENSEN W. M., COLE J. J. — Experience with Sorbent based Dialysate Regeneration System for Hemodialysis, *Nephron*, 10, 356—357.
5. BUNGER P. — Hygiene der Dialysestation, Praxis der Dialysebehandlung Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973, 50—61.
6. CARLSON D. J., SHAPIRO F. L. — Methemoglobinemia from Well Water Nitrates, A Complication of Home Dialysis, *Ann. Int. Med.*, 73, 757—759.
7. CATTO G. R., REID I. W., MAC LEOD M. — The Effect of Low Magnesium Dialysate on Plasma Ultrafiltrable Eryitrocite and Bone Magnesium Concentrations from Patients on Maintenance Hemodialysis, *Nephron*, 13, 372—381.
8. CHUGH K. S., KIMAR B., KHER V. — Remission of psoriasis with hemodialysis, 17-th Congr. EDTA, Praga, 1980, 21.
9. COMTY C. H. M., KJELLSEN D., SHAPIRO F. L. — Results of Treating Diabetic Patients by Chronic Hemodialysis, *Dial. Transpl.* Aug.—Sept., 1976, 20.

37. SPLENDINI G., LAMPERI S., BRUNO V., CAMMA M. L., CAROZZI S., POMERO P., ACITELI S. — Two years trial on dialysis in scizofrenia, 18-th Congr. EDTA, Praga, 1980, 92.
38. STEAD W. W., DUTT A. — What's new in Tuberculosis? *Amer. J. Med.*, 1981, 71, 2.
39. TENCKHOFF H. — Peritoneal Dialysis Today. A New Look, *Nephron*, 1974, 12, 420.
40. THOMAS H., VAN DOORN A. W., CLAUS P. — Modifications in the regeneration to correct acidosis. Technical Aspects of Renal Dialysis, Pitman Medical, Londra, 1978, 318—323.
41. URSEA N. — Regulament de organizare și funcționare a centrului de hemodializă, București, 1980.
42. URSEA N. — Hemodializa. In: Terapeutica Medicală (sub red. R. Păun), Ed. Medicală, București, 1982, 416—438.
43. VANTELLON J., ZINGRAFF J., MAN N. K., BACHET J. — Hémodialyse périodique, Ed. Méd. Flammarion, Paris, 1969, 52—57.
44. WING A. J., BRUNNER F. P., BRYNGER H. A. O., CHANTLER C., DONCKERWOLKI R. A., GURLAND H. J., HATWAY R. A., JACOBS C., SELWOOD N. H. — Combined Report on Regular Dialyse and Transplantation in Europa, VIII, 1977.
45. WOODS H. F., WESTON M. J. — Regular Hemodialysis therapy induces a prothrombotic state, 17-th Congr. EDTA, Amsterdam, 1979, 106.

28

TRANSPLANTAREA RENALĂ

În stadiul de insuficiență renală cronică terminală, indiferent de nefropatia sau uropatia care a produs-o, viața nu mai poate fi menținută decît prin metode terapeutice speciale, care preiau, cel puțin în parte, dacă nu integral, sarcina rinichilor compromiși.

Două sînt metodele actual folosite extensiv, hemodializa iterativă și transplantarea renală, fiecare cu indicațiile, limitele și complicațiile ei, ceea ce face ca ele să nu fie competitive, ci mai curînd asociative, în funcție de caz.

În cele ce urmează ne vom ocupa în exclusivitate de transplantarea renală, cea mai reușită, mai cunoscută și utilizată dintre toate transplantările viscerale efectuate pînă în prezent, transplantare care a transformat visul de cinci secole al înlocuirii unui organ bolnav cu unul sănătos (Tagliacozzi, 1596), într-o realitate zilnică.

Pînă a se ajunge aici, s-a trecut prin trei faze mari (Harrison).

Prima fază cuprinde încercările de realizare tehnică. În 1901, A. Carrel a publicat tehnica de anastomoză vasculară, iar un an mai tîrziu, împreună cu Ullman, a reușit prima transplantare renală experimentală.

În 1902, Ullman efectuează autotransplantări renale la cîine și prima heterotransplantare de la cîine la capră.

Jaboulay, în 1906, grefează un rinichi de porc pe vasele humerale ale unui om, urmat de Unger în 1914.

Inutil de spus că toate grefele străine au fost rejectate, fără să se poată explica mecanismul.

În 1912, J. B. Murphy dezvoltă teoria imunității, preluînd opiniile rezultate din experimentele lui Paul Ehrlich, iar în 1919 Shawan relevă importanța, pentru funcționarea grefei, a compatibilității grupelor sanguine majore. Tot Murphy a făcut prima tentativă de a stopa procesul de rejecție prin iradierea organelor limfoide și administrare de benzol.

Primul transplant renal uman reușit a fost realizat în 1950 de R. Lawler, care a grefat un rinichi de cadavru unui uremic cu maladie polichistică renală, urmat la scurtă vreme de succesul lui David Hume, care, într-un interval de 18 luni, a efectuat 9 transplante renale, anastomozînd vasele grefei la vasele femurale ale receptorului și derivînd urina la piele prin ureterostomie.

Nu este lipsit de interes faptul că primul bolnav care a părăsit spitalul, trăind în exclusivitate cu rinichiul grefat de Hume timp de 5 luni și 25 de zile, a fost un medic de 26 de ani, al cărui rinichi a fost înfășurat într-o foaie de polietilen, ca să nu vină în contact cu țesuturile coapsei! (Brower).

În 1953, J. Murray, de la Spitalul P. B. Brigham din Boston, adaugă alte 6 transplante de cadavru. Toți bolnavii au trecut cu bine faza de necroză tubulară postoperatorie a rinichiului transplantat, datorită hemodializei pusă la punct de Kollf-Brigham.

În această fază, cercetătorii au realizat că grefa este distrusă prin invazie limfocitară și plasmocitară, că antigenele comune între donator și recipient permit funcționarea grefei, că uremia diminuează reacția de rejecție și că boala donatorului poate fi transferată în rinichiul grefat (Brower).

Faza a doua începe cu primul transplant între gemeni monozigoți, efectuat de Murray, Merrill și Harrison, la 23 decembrie 1954, după ce grefele de piele încrucișate au demonstrat identitatea subiecților. Pînă în 1956, aceeași echipă adaugă alte 7 transplante între gemeni identici, McKennon unul la Montreal, altul Hamburger la Paris și încă unul Hodges, în Oregon. În total, în luna august 1966 existau 23 de transplante între gemeni identici, cu un singur insucces inițial; treptat, însă 8 pacienți au decedat prin glomerulonefrită a rinichiului transplantat sau tromboză intravasculară.

Faza a treia a început de fapt în 1918, cînd Murphy și Taylor au iradiat animalele cărora li se transplantau tumori, în vederea prelungirii toleranței grefei. În 1957 a fost iradiat integral un geamăn dizigot, cu rezultat foarte bun, iar în 1957 Hamburger realizează la Paris primul homotransplant în Europa, urmat de R. Küss, ambii iradiind în prealabil întregul corp al receptorului (iradiere corporeală globală).

Pasul hotărîtor în imunosupresie aparține lui R. Calne (1960), care a administrat receptorilor de grefe renale 6-MP (6-mercaptopurină) și corticosteroizi, apoi azathioprină. S-a demonstrat că aceste droguri, dintre care cele mai potente rămîn corticosteroizii, sînt imunosupresive mai puternice decît iradierea globală, inhibînd formarea anticorpilor și fagocitoza.

Succesul parțial al acestora și efectele lor adverse au antrenat cercetări intense pentru descoperirea altor metode imunosupresoare. Rînd pe rînd, au fost utilizate globulinele antilimfocitare și antitimocitare, depleția limfatică prin drenajul canalului toracic, splenectomia, timectomia, iar mai recent, cu nădejdi crescînde, ciclosporina A.

Ne găsim încă în această fază a treia, dar experiența actuală depășește 50 000 de transplantări renale. S-au înființat centre de transplantare în toată lumea, s-au inițiat registre naționale pentru înregistrarea bolnavilor uremici potențial receptori, colaborarea internațională se diversifică, metodologia transplantării s-a unificat, iar opiniile converg pentru utilizarea predominantă a rinichiului de cadavru, și, doar bine justificată a celui de donator viu. Nu putem afirma, totuși, că transplantarea renală a devenit un procedeu de rutină și nici măcar că a depășit faza de experimentare clinică. Sînt multe probleme discutabile, rezolvate parțial sau nerezolvate, care vor fi analizate în cele ce urmează.

Înainte de a intra în discuţia propriu-zisă, apare necesară explicarea unor noţiuni şi termeni care vor fi folosiţi pe parcurs şi care sînt mai puţin cunoscuţi nespecialiştilor, aşa cum sugerează Dorufeld.

Toţi subiecţii umani au două seturi de gene, fiecare set moştenit de la cîte un părinte. Înseamnă că fiecare subiect moşteneşte jumătate din antigenele de histocompatibilitate de la un părinte, iar cealaltă jumătate de la celălalt. Deoarece antigenele au fost descoperite iniţial pe leucocitele care invadau organul sau ţesutul grefat, sistemul în care sînt definite se numeşte HLA (*Human Leucocyt Antigens*). Împreună cu antigenele din sistemul grupelor sanguine majore ABO, antigenele sistemului HLA formează antigenele puternice, importante pentru transplantare (alte antigene, denumite slabe, au influenţă neglijabilă).

Mai recent, au fost descoperite antigene prezente pe limfocitele derivate din măduva osoasă (B) sau pe timocite (T).

Locusul indică localizarea unei gene pe cromozom.

Alelele sînt forme de gene care se găsesc în acelaşi loc pe cromozom.

Determinanţii L sînt cei evidenţiaţi prin testul culturii limfocitare şi corespund locusului D pe cromozomul al şaselea.

Determinanţii S sînt antigenele găsite serologic pe suprafaţa celulelor şi corespund locusurilor A, B şi C de pe acelaşi cromozom.

Prin haplotip se înţelege unitatea ereditară moştenită de la fiecare părinte în parte.

Genotipul defineşte moştenirea genetică de la ambii părinţi, iar fenotipul este suma genelor moştenite şi se referă la antigenele celulare ale subiectului, indiferent de la care părinte a fost moştenit.

Cromozomul al VI-lea reprezintă la om cromozomul sistemului major de histocompatibilitate, care controlează antigenele puternice din sistemul HLA.

Fiecare subiect are 4 locusuri separate de gene, localizate pe al VI-lea cromozom, făcînd parte din seria ABC şi D. De fapt, aranjamentul lor pe cromozomul al VI-lea se face, în ordinea D, B, C şi A. Fiecare subiect moşteneşte deci un cromozom HLA de la mamă şi altul de la tată, care-i conferă genotipul şi fenotipul caracteristice.

Între copiii unei familii sînt posibile numai 4 tipuri diferite de HLA. Dacă sînt, de pildă, 5 copii, doi vor fi HLA identici (Opeltz). În ansamblu, între rudele de gradul I, 25% vor fi HLA identice, 50% vor avea un cromozom (haplotip) comun şi unul diferit şi 25% vor avea doi cromozomi diferiţi.

Tipizarea antigenelor A, B şi C în sistemul HLA (notaţia, admisă de OSM, se face: HLA-A, urmat de numărul antigenului recunoscut, HLA-B etc.) şi se obţine prin testarea citotoxicităţii microlimfocitelor cu antiseruri monospecifice şi complement de iepure; reacţia pozitivă constă în încorporarea eozinei în limfocitele ucise în timpul acestei reacţii.

Tipizarea antigenelor din locusul D se face mai greu, în cultură mixtă de leucocite (MIC).

Termenul de tipizare este folosit, în prezent, din ce în ce mai puţin, fiind înlocuit cu cel de testare a histocompatibilităţii. El constă în determinarea fenotipului la receptor şi la donator şi compararea antigenelor identice.

În cazul donatorului voluntar în viață, se determină haplotipul antigenic la mai mulți donatori, începînd cu rudele de gradul I (părinți, frați), eventual de gradul II (veri, unchi) și se alege donatorul cu cel mai mare număr de antigene identice cu receptorul.

Cînd se folosește rinichiul de cadavru se procedează invers: se determină haplotipul donatorului și, din grupul receptorilor potențiali care au haplotipurile determinate și fișate central, se alege acel receptor care are cea mai mare identitate de antigene cu ale donatorului ocazional.

Dificultățile de obținere a rinichiului de cadavru și marele număr de uremici care așteaptă transplantarea au obligat echipele de transplantare să aplice mai lax aceste criterii, mai ales că s-a demonstrat că pentru aceste grefe *matching*-ul bun nu garantează succesul, după cum *matching*-ul slab nu înseamnă obligatoriu respingerea grefei (Opeltz).

Conform criteriilor de potrivire antigenică (*matching*), indicate de Terasaki, rezultă următoarea clasificare:

A = toate antigenele identice.

B = nici o nepotrivire antigenică, dar mai puține antigene detectate la donator.

C = donatorul are un antigen nepotrivit.

D = donatorul are două antigene nepotrivite.

E = donatorul are 3—4 antigene nepotrivite.

F = *cross match* pozitiv sau grupe sanguine incompatibile în sistemul ABO.

Rinichiul grefat va fi acceptat în organismul primitor, deci va avea funcție cu atît mai bună, cu cît diferențele antigenice vor fi mai mici, perechea interesată în transplantare situîndu-se în prima parte a scării Terasaki. Desigur că toleranța organului grefat poate fi mărită prin administrarea de droguri care să scadă capacitatea imunologică de răspuns a receptorului, dar aceasta se obține cu prețul unor efecte toxice asociate nedorite, astfel că esențialul pentru viitorul grefei rămîne tot *matching*-ul antigenic.

Intervin însă și alte elemente, cum ar fi starea generală a receptorului, capacitatea imunologică de răspuns a acestuia, calitatea pregătirii grefei pentru operație (Opeltz).

Cu toate progresele realizate, multe fenomene au rămas neclarificate. Faptul că aproximativ 15% din grefele renale între rude HLA identice sînt rejectate în primul an arată că există probabil și alte locusuri de histocompatibilitate în afara regiunii HLA (Opeltz).

Se presupune că locusul HLA-B este mai puternic antigenic decît locusul HLA-A, unele antigene au reactivitate încrucișată, originea etnică și rasa nu sînt lipsite de importanță, presensibilizarea receptorului prin multiple transfuzii crește toleranța grefei.

Încheind aceste observații introductive, am dori să se rețină că, incertitudinile legate de perspectiva de viață funcțională a grefei, că riscurile tratamentului imunosupresiv, complicațiile specifice sau induse terapeutic impun aprecierea prudentă și competentă a ceea ce este pro și contra, mai ales cînd donatorul este un voluntar sănătos, activ, cu o bună perspectivă de viață și care nu trebuie transformat nici măcar într-un deprimat psihic care regretă sacrificiul inutil.

RECEPTORUL GREFEI RENALE

Candidatul cel mai bun pentru transplantarea renală îl reprezintă bolnavul cu insuficiență renală cronică decompensată, tînăr sau relativ tînăr, cu stare generală bună, vase sanguine de bună calitate, fără coexistențe morbide hepatice sau de altă natură, neinfectat, cu aparat urinar excretor normal, în care boala de bază este o nefropatie primară care nu recidivează (de exemplu, maladia polichistică renală, displazia renală). Dar și uremicii cu insuficiență cardiacă congestivă, hiperparatiroidism secundar, neuropatii periferice, osteodistrofie renală etc. pot fi eficace rezolvați de transplantarea renală.

Categoria cea mai slabă include bolile renale secundare, care pot afecta și rinichiul transplantat, cum ar fi oxaloza congenitală. Cu cîțiva ani înainte aici erau incluși și bolnavii cu uropatii obstructive ale tractului urinar inferior, dar astăzi sînt posibile plastii reconstructive asociate transplantării renale (pielo-vezicostomie, ureterul grefei anastomozat la segment ileal derivat la piele etc.).

Tot cu risc mare sînt și uremicii neoplazici, bolnavii foarte debilitați, paraplegicii, cașecticii, cei cu insuficiențe cardiace severe.

În categoria intermediară, cu risc mediu, în care nefropatia primară poate recidiva, sînt cuprinși cei mai mulți bolnavi candidați pentru transplantare și anume cei suferind de glomerulonefrită cronică, pielonefrită cronică, nefroscleroză diabetică, nefroscleroză hipertensivă etc.

Vîrstele extreme ale receptorului au variat, pînă în prezent, între 8 și 65 de ani. Sub vîrsta minimă menționată, transplantarea este practic contraindicată din motive imunologice, iar bolnavii vîrstnici au risc chirurgical exagerat. În consecință, celor foarte mici și bătrînilor le rămîne alternativa hemodializei iterative. În fond, mortalitatea medie anuală a transplantaților cu rinichi de rudă este aceeași cu a hemodializei cronice, în jur de 10%.

În general, majoritatea bolnavilor așteaptă transplantarea sub hemodializă cronică, ceea ce permite ameliorarea stării uremice, evitarea unor complicații, efectuarea atentă a testelor de histocompatibilitate, determinarea completă a riscului chirurgical și imunologic, corectarea unor parametri biologici deficitari, la care se adaugă avantajul deja semnalat al transfuziilor prealabile transplantării. Sînt foarte puțini cei care sînt transplantați de la început, aici fiind vorba mai ales de cei care vor primi grefe de la donatori rude.

Unii dintre viitorii receptori vor trebui nefrectomizați bilateral înaintea transplantării. Condițiile care impun această nefrectomie pregătitoare sînt:

— Hipertensiunea arterială care nu mai poate fi controlată prin hemodializă, restricție hidrică și hipotensoare, mai ales cînd renina plasmatică este ridicată.

— Pielonefrita cu urocultură nesterilizabilă prin tratament antibiotic.

— Litiaza coraliformă bilaterală cu bacteriurie persistentă.

— Obstrucțiile uretero-pielice cu hidronefroze ireductibile și infecție urinară.

— Pionefrozele bilaterale.

— Tumorile renale bilaterale, mai ales nefroblastoamele Wilms.

— Rinichiul polichistic bilateral; în absența infecției urinare, a hematuriei mari și a hipertensiunii arteriale mari, unii chirurgi nu fac nefrectomia decît pe partea unde se efectuează transplantarea și numai dacă rinichiul gigant polichistic jenează poziționarea grefei.

— Aceeași atitudine eclectică o impun bolnavii cu reflux vezico-renal, nefrectomia fiind necesară doar în cazurile cu infecția parenchimului renal.

— În unele cazuri de glomerulonefrită rapid progresivă, complicată cu sindrom Goodpasture, nefrectomia bilaterală determină oprirea hemoragiei pulmonare.

Riscul recidivei glomerulonefritei persistă, încă, deoarece chiar la bolnavii anefrici se găsesc în continuare anticorpi antimembrană bazală circulanți, care ulterior vor fi depistați și pe membranele bazale ale rinichiului grefat.

Mai sînt și alte situații speciale care pot fi rezolvate prin nefrectomie bilaterală prealabilă transplantării, ca: proteinuria masivă, hematuria importantă persistentă, determinînd anemia acută, stări de hipercoagulabilitate, ascită, cașexii, unii diabetici care necesită doze mari de insulină.

La bolnavii uremici cu diureză mare s-a propus nefrectomia bilaterală pentru a nu mai exista confuzii, după transplantare, asupra masei urinare eliminate. O asemenea motivație nu mai poate fi acceptată astăzi, cînd există atîtea metode de apreciere a funcției rinichiului grefat.

De fapt, chiar bine justificată, nefrectomia bilaterală concomitentă rămîne o operație importantă la acești bolnavi cu risc, care nu influențează favorabil evoluția după transplantare decît la bolnavii urologici și la cei cu glomerulonefrită.

Operația se efectuează fie pe cale posterioară, asemănătoare celei descrise de Young pentru adrenalectomia bilaterală, fie prin incizii separate subcostale, transperitoneal.

La bolnavii noștri am făcut nefrectomia bilaterală în trei cazuri: de două ori pe cale subcostală la bolnavi aflați sub dializă pentru pionefroză calculoasă pe rinichi unic, respectiv pentru hipertensiune malignă și o dată, la un bolnav transplantat, tot cu hipertensiune malignă necontrolabilă de rinichiul grefat, prin abord median transperitoneal.

Nu se recomandă efectuarea nefrectomiei bilaterale concomitent cu transplantarea renală, pentru a nu cumula riscurile chirurgicale a trei operații, pe un bolnav în echilibru biologic precar.

În cazul grefei de la un donator viu, receptorul poate fi pregătit cu minuțiozitate pentru transplantare. El va fi internat în unitatea chirurgicală specială cu aproximativ două săptămîni înainte. Se stabilește bilanțul biologic preoperator, se determină parametrii de risc chirurgical (respirator, cardiac, hematologic etc.). Se recoltează probe bacteriologice din sînge, urină, nas, faringe, conducte auditive externe, regiunea anală și vulvo-perineală, unghii etc. Pielea receptorului trebuie să fie intactă, fără leziuni traumatice sau piodermite, în stare de curățenie perfectă (baie zilnică, creme cu antibiotice, *spray*-uri etc.). Caracterul neprevăzut al donării rinichiului de cadavru precipită pregătirea receptorului, dar nici aici nu se pot face concesii.

DONATORUL VIU

Va fi selectat dintre rudele de gradul I care se oferă absolut voluntar, fără nici o presiune morală sau promisiune materială, preferîndu-se cel care are cea mai bună histocompatibilitate cu receptorul.

El trebuie să fie relativ tînăr, între 40 și 55 de ani, în stare de sănătate perfectă și să accepte în scris donarea rinichiului, după ce a fost informat cît mai explicit atît asupra perspectivelor după nefrectomie, cît și ale receptorului, ca beneficiu, după transplantare. Se va sublinia, mai ales, posibilitatea rejecției inevitabile, funcționalitatea limitată în timp a grefei, cît și catastrofa posibilă a rejecției supraacute sau a unei complicații a grefei, care face sacrificiul donatorului inutil.

Se interzice recoltarea de la copii, adolescenți și donatorii mai tineri decît receptorul.

Un adult poate dona unui copil, fiind necesare artificii tehnice pentru acomodarea rinichiului mare în fosa iliacă mică a copilului.

Vîrstnicii furnizează un organ cu valoare funcțională mai redusă, astfel că donatorii peste 60 de ani vor fi refuzați (începînd cu vîrsta de 40 de ani, *clearance*-urile renale diminuează cu 1% în fiecare an!).

Deși nefrectomia este un procedeu chirurgical major, ea este bine reglată și nu are riscuri vitale pentru donator, mortalitatea operatorie rămînînd sub 0,5%.

Sînt consemnate ca mai frecvente: hematoame și dezuniri de plagă. Totuși, îndepărtarea unui rinichi la un om sănătos antrenează reducerea capacității funcționale a rinichiului restant, neadaptat, cu aproximativ 10—12% și aduce hazardul rinichiului unic (îmbolnăviri ulterioare ale acestui rinichi, traumatisme etc.). Într-un grup de 75 de donatori urmăriți mai multă vreme după donare, s-au înregistrat 7 divorțuri, 2 cazuri de depresiune psihică și o sinucidere. Este important de semnalat că modul de comportare a donatorilor depinde în mare măsură de succesul sau insuccesul transplantării. Fără a intra în detalii, eșecul transplantării determină reacții negative la donator.

Așa după cum s-a semnalat, reticența acceptării donatorului viu provine de la degradarea inevitabilă, pe măsura trecerii anilor, a funcției grefei, condiționată imunologic, astfel că numai *matching*-urile A și B trebuie să fie luate în considerare.

Din punct de vedere practic, se va proceda în modul următor: se începe cu istoria clinică a prospectivului donator, fiind eliminați, *ab initio*, cei cu hipertensiune arterială, cu antecedente suspecte (albuminurie, edeme, bacteriurie) sau care nu sînt pe deplin sănătoși. Se face un prim bilanț umoral și se rețin cei cu analize uzuale normale, esențiale fiind creatinina plasmatică, ureea sanguină și eliminările urinare globale normale. Dacă și grupa sanguină majoră corespunde cu a receptorului, presupusului donator i se fac testele de histocompatibilitate, care de asemenea sînt eliminatorii. Presupunînd că viitorul donator se situează pe scara Terasaki în *matching*-ul A sau B, el va fi internat în spital, unde i se face urografia i.v.

Aspectul normal al acesteia permite efectuarea ultimei investigații necesare, anume angiografia abdominală și arteriografia renală selectivă, donatorul fiind acceptat numai dacă are arteră renală unică. Arterele renale multiple și arterele polare ar impune timpi de reconstrucție vasculară, prelungind timpul de ischemie, cu efecte nefavorabile asupra funcției grefei; or, esențial la donatorul viu este ca grefa să funcționeze imediat și bine!

Cînd ambii rinichi au arteră renală unică, se preferă pentru recoltare cel stîng, deoarece vena renală este mai lungă și poate fi reimplantată mai ușor. Dacă stîngul are două artere, se va extirpa cel drept, cu precauția ca vena renală să fie excizată cu coleretă de venă cavă. Din acest motiv, nefrectomia stîngă poate fi executată pe cale lombară obișnuită, cu rezecția coastei a XII-a, în timp ce nefrectomia pe dreapta impune calea transperitoneală, care permite accesul pe vena cavă inferioară.

De la începutul operației, donatorul este bine hidratat pe cale intravenoasă, iar în timpul disecției rinichiului i se administrează 20—30 g manitol, pentru a menține diureza continuă.

Se va evita disecția grăsimii hilare, pentru a nu ischemia bazinetul și ureterul proximal, prin secționarea arterei pielice, care furnizează și artera ureterală superioară.

După izolarea vaselor renale principale, se secționează ureterul disecat, păstrîndu-se o lungime suficientă pentru reimplantare. Ureterul secționat trebuie să aibă peristaltică bună și să ejaculeze urină la intervale regulate. Acum se clampează izolat vasele renale, se secționează și se extirpă rinichiul învelit în grăsime.

Grefa este imersată imediat în lichid Collins răcit la +4°C. Artera renală va fi canulată și, de la înălțimea de aproximativ 150 cm, se începe spălarea rinichiului, prin gravitație, cu aceeași soluție rece, pînă ce efluentul venos se limpezește (eventual se recoltează o probă pentru numărătoarea hematiilor la sfîrșitul spălării).

Dacă spălarea decurge normal, rinichiul se decolorează uniform și devine moale, foarte palid și rece. Acum este gata pentru revascularizație și va fi transportat într-un cristalizor steril, cufundat în soluția cu gheață, în sala de operație unde așteaptă receptorul.

În timp ce grefa este irigată de echipa specială (doi membri sînt suficienți), echipa care a recoltat grefa închide plaga operatorie a donatorului.

Dacă înainte de clamparea arterei renale s-a administrat donatorului heparină (facultativ!), acum se injectează sulfat de protamină pentru neutralizare.

Evoluția postoperatorie decurge de obicei fără probleme.

GREFA RENALĂ DE CADAVRU

Recoltarea *post-mortem* de organe și țesuturi pentru transplantare este reglementată prin lege. Ea este interzisă de la cei care în timpul vieții s-au exprimat în acest sens. Dacă în momentul morții nu avem informații, aprobarea se obține, în ordine, de la soț (soție) părinți, frați, tutori legali și, în absența lor, de la procuror.

Recoltarea este permisă numai de la pacienții în stare de „moarte cerebrală“, cînd orice posibilitate de recuperare a devenit exclusă.

Momentul morții cerebrale se stabilește de o echipă compusă din reanimator+neurolog (sau neurochirurg+internist). Nu poate face parte din această echipă nici unul din membrii echipei care va efectua transplantarea.

Criteriile de diagnostic ale morții cerebrale sînt următoarele (D. C. Martin+alte surse):

— Cauza leziunii cerebrale să fie cunoscută.

— Să fie întrunite toate semnele clinice ale morții cerebrale: absența mișcărilor (altele decît cele prin reflexe spinale provocate), absența mișcărilor respiratorii spontane (apnee peste 3 minute), absența semnelor de activitate în teritoriul nervilor cranieni (midriază, absența mișcărilor globilor oculari la stimularea calorică labirintică, absența reflexelor oculocefalice). La acestea, în mod obligatoriu trebuie să se adauge electroencefalograma plată și angiografia cerebrală negativă.

În momentul stabilirii diagnosticului, bolnavul nu trebuie să fie în stare de hipotermie și nici sub influența hipnoticelor, narcoticelor sau sedativelor.

Din descrierea de mai sus rezultă că, în fapt, este vorba de un „cadavru căruia îi bate inima", cu puls bun, cu tensiune arterială bună, cu diureză conservată, protejat mecanic respirator, a cărui funcție cardio-circulatorie este menținută prin tratament apropiat și care în realitate va fi mort, prin perspectiva ireversibilității leziunilor cerebrale.

Condițiile sus-enumerate sînt mai des întîlnite la cei care au suferit traumatisme craniene grave, fără leziuni concomitente toraco-abdominale.

Mai pot fi incluși bolnavii cu tumori cerebrale (acestea nu metastazează) sau cu hemoragii subarahnoidiene, care decedează prin stop respirator. Ei vor fi protejați mecanic un interval de timp variabil, pînă ce reversibilitatea stopului respirator devine exclusă.

Chiar dacă întrunesc aceste criterii, vor fi excluși cei cu antecedente de hipertensiune, boli renale, tumori, infecții, boli de sînge etc.

Din punct de vedere practic se va proceda după cum urmează:

— Bolnavul este supravegheat în sala de terapie intensivă, unde primește toate îngrijirile necesare recuperării lui, consemnate atent pe foaia de observație. În această etapă, reanimatorul face consulturi repetate cu alți specialiști (chirurg, internist, neurolog etc.), care nu fac parte din echipa de transplantare.

În momentul în care, pe baza semnelor clinice, se declară moartea cerebrală, se efectuează electroencefalograma, care trebuie să fie plată la trei înregistrări consecutive, separate de un interval de timp variabil.

Dacă și EEG confirmă ipoteza clinică, se face de urgență angiografia cerebrală prin cateterism carotidian. Prezența fluxului cerebral impune continuarea măsurilor de reanimare.

Absența circulației cerebrale confirmă definitiv moartea cerebrală, care va fi consemnată, sub cele trei iscălituri, pe foaia de observație.

Se reorientează cateterul spre aortă și se face angiografia abdominală pentru informații asupra vaselor renale. Concomitent, se obține aprobarea pentru recoltare și muribundul este încredințat echipei de transplantare.

Se intensifică administrarea intravenoasă a fluidelor, pentru creșterea diurezei și se adaugă manitol 50—100 g i.v. (dacă tensiunea arterială nu se menţine stabilă şi diureza scade, perspectivele transplantării se deteriorează).

Se recoltează un ultim bilanţ biologic şi probele de histocompatibilitate, al căror rezultat va fi transmis centrelor de hemodializă sau fişierului central al bolnavilor cu insuficienţă renală incluşi pe lista de aşteptare pentru transplantare. Dintre aceştia se selectează receptorul cu *matching*-ul cel mai bun. Dacă niciunul nu se potriveşte, nu se renunţă la transplantare, ci se alege receptorul cu compatibilitate ABO şi *cross-match* negativ (cînd angiografia indică vascularizaţie renală favorabilă, se aleg doi receptori).

Receptorul sau receptorii vor fi pregătiţi în ritm accelerat pentru operaţie şi transportaţi în sala de operaţie.

Recoltarea se face în sala de operaţie, în aceleaşi condiţii de asepsie şi meticulozitate ca pentru donatorul viu. Deoarece vor fi utilizaţi ambii rinichi, se utilizează abordul transperitoneal anterior, fie prin incizie xifopubiană, fie prin incizie arcuată supraombilicală. După reflectarea masei intestinale şi expunerea zonei posterioare mediane abdominale se administrează i.v. 10 000 U heparină operatului, eventual 1 g metilprednisolon (solumedrol) sau chiar ciclofosfamidă, care să reducă stimularea antigenică a gazdei (neconfirmată), se îndepărtează în bloc ambii rinichi, împreună cu aorta şi vena cavă secţionate, astfel ca să se păstreze conexiunile cu vasele renale.

Cu aproximativ 30 de minute înainte de nefrectomie se mai poate administra fenoxibenzamină (100—200 mg) sau Pentolamină (15 mg).

Blocul aorto-cavo-reno-ureteral este cufundat în lichid Collins la gheaţă şi se începe irigarea rinichilor, folosindu-se aorta pentru perfuzie şi vena cavă pentru scurgerea efluentului venos.

Prezervarea rinichilor poate începe chiar prin perfuzia *in situ*, utilizînd tot aorta şi cava canulate şi ligaturate corespunzător.

După irigarea cu aproximativ 500—700 ml perfuzat rece, efluentul venos devine limpede. Rinichii sînt separaţi apoi cu lungimi corespunzătoare de arteră, venă şi ureter şi scufundaţi în lichid Collins şi trimişi în sala de operaţie. Dacă receptorul se găseşte la distanţe mari, vor fi luate măsuri speciale de prezervare.

Conservarea grefelor în camera hiperbară cu oxigen şi în hipotermie nu a dat rezultate bune decît pentru perioade sub 24 de ore, cu riscul vasoconstricţiei, formării bulelor de gaz la decompresiune şi al toxicităţii celulare. Rezultate mai bune a furnizat perfuzia hipotermică cu plasmă crioprecipitată în flux continuu, prin gravitaţie (oarecare avantaje are şi fluxul pulsatil), la ritmul de 1 ml/g/minut.

Indiferent de perfecţionările prezervării şi ale soluţiilor de perfuzat, activitatea metabolică a rinichiului prezervat nu poate fi complet abolită, astfel că leziunile ischemice devin inevitabile, la acestea adăugîndu-se cele provocate de însăşi perfuzia rece, conducînd în final la alterare celulară (acidoză, edem, schimburi ionice, pierdere de enzime prin distrucţie lizozomală).

Tentativele de prelungire a prezervării renale dincolo de 48 de ore par promiţătoare. Schimbînd compoziţia perfuzatului după 24 de ore, dublînd volumul total al perfuzatului, folosind Dextranul 40 sau 70, s-a ajuns la revascularizaţii reuşite după 72 de ore şi chiar după 96 de ore. Dacă în perfuzat crește concentrația acidului lactic și lacticodehidrogenazei în timpul prezervării, șansele de reușită funcțională scad.

Folosirea pentru perfuzie a unei soluții purificate de proteine sau albumină nu a adus avantaje semnificative.

Pentru a conchide, subliniem că dacă rinichiul se recoltează de la cadavre cu activitate cardiacă (deci fără ischemie renală caldă), prezervarea rinichiului prin simplă spălare și stocare în soluție Collins rece (+4°C) este suficientă pentru 24—36 de ore.

Rinichiul poate fi recoltat și de la cei cu stop cardiac, cu condiția ca ischemia caldă să nu depășească 15 minute. În acest caz este necesară prezervarea prin perfuzie continuă rece.

Transportul grefelor renale la distanțe mari se face în containere izoterme sterile (există reglementări între state, care scutesc de vamă și facilitează transportul cu avionul al acestor containere).

TRANSPLANTAREA RENALĂ PROPRIU-ZISĂ

Cînd se utilizează donatorul viu, se lucrează în două echipe chirurgicale, care încep lucrul concomitent.

Recoltarea rinichiului și spălarea lui durează aproximativ o oră, revascularizarea lui în jur de 25 de minute, iar implantarea uretero-vezicală alte 20—25 de minute.

Grefa se plasează în fosa iliacă, extraperitoneal. De obicei rinichiul stîng va fi transplantat în fosa iliacă dreaptă a receptorului și invers (nu obligatoriu).

Revascularizarea se obține prin anastomozarea termino-terminală între artera renală și artera hipogastrică și anastomoză termino-laterală între vena renală și vena iliacă comună. La nevoie, artera renală poate fi implantată termino-lateral în artera iliacă comună sau chiar în aorta inferioară. Se practică întîi anastomoza venoasă, apoi cea arterială cu fir nerezorbabil 00000, montat pe ac atraumatic, și se declampează vasele.

În acest moment grefa se recolorează instantaneu în mod uniform, își recîștigă turgiditatea cunoscută, iar după scurt timp (1—4 minute), ureterul ejaculează urină limpede. Se așteaptă aproximativ 15—20 de minute pentru a ne convinge de irigarea normală a rinichiului și de diureza satisfăcătoare, după care ureterul va fi reimplantat în vezica urinară printr-un procedeu antireflux.

Vezica urinară va fi drenată cu sondă autostatică pentru următoarele 4—6 zile. Sînt și alte modalități tehnice de anastomoză vasculară sau derivație urinară, dar ele au interes limitat pentru medicul internist sau nefrolog, în măsura în care sînt asigurate fluxul sanguinal renal normal și drenajul urinar liber.

În general, evoluția decurge fără complicații, afebrilă, fără ileus. De la început, diureza este foarte mare și, în primele 24—48 de ore, poate varia între 3 și 9 litri/24 de ore, după care, în următoarele 3—6 zile, scade treptat, rămînînd de obicei în jurul a 3 l/24 de ore. Urina primelor zile este slab hematurică, cu densitate mică și eliminări scăzute, dar eficace prin poliurie, ceea ce face ca ureea sanguină și creatinina plasmatică să scadă din prima zi de operație. La scoaterea sondei uretro-vezicale, bolnavii evacuează normal vezica, chiar cei care ani de zile au fost total anurici preoperator.

În toată perioada postoperatorie, pînă la scoaterea firelor și a cateterului vezical, se administrează antibiotice, de obicei carbenicilină 8 g/24 de ore, pentru prevenirea infecției urinare și a complicațiilor infecțioase ale plăgii.

Normalizarea sindromului umoral al uremiei se obține în următoarele 6—10 zile, cel puțin în ceea ce privește metabolismul proteic, astfel că hemodializa devine inutilă.

În cazul grefelor cu rinichi provenind de la cadavru, ischemia prelungită determină necroză tubulară anurică, de durată variabilă, între cîteva zile și cîteva săptămîni, din care motiv epurarea cu rinichi artificial devine necesară.

În afara îngrijirilor postoperatorii obișnuite, echipa medicală supraveghează atent toleranța și funcționalitatea grefei renale prin investigații adecvate, unele imunologice, care să evidențieze atît valoarea funcțională, cît și o eventuală rejecție imunologică.

Cu o zi înainte de operație receptorul începe *tratamentul imunosupresor*, care va fi continuat timp indefinit.

Schemele de tratament variază în funcție de caz, de evoluția postoperatorie, de experiența colectivului respectiv, astfel că, în prezent, aproape fiecare centru de transplantare are o schemă proprie. În general, se caută obținerea efectului imunosupresor maxim cu cele mai mici doze de droguri, pentru a minimaliza hazardul complicațiilor induse de acestea.

După tatonări, în clinica urologică a Spitalului Fundeni am adoptat următoarea schemă, aplicabilă numai dacă evoluția postoperatorie decurge normal:

Ziua —1	1 000 mg Solu-Medrol	i.v.
Ziua 0	1 000 mg Solu-Medrol	i.v.
	5 mg/kilocorp Imuran	i.v.
Ziua 1—3	1 000 mg Solu-Medrol	i.v.
	5 mg/kilocorp Imuran	i.v.
Ziua 4—5	750 mg Solu-Medrol	i.v.
	4 mg/kilocorp Imuran	i.v.
Ziua 6—7	500 mg Solu-Medrol	i.v.
	3 mg/kilocorp Imuran	per oral
Ziua 8—10	250 mg Solu-Medrol	i.v.
	2,5 mg/kilocorp Imuran	per oral
Ziua 11—13	125 mg Solu-Medrol	i.v.
	2 mg/kilocorp Imuran	per oral
Ziua 17—20	60 mg Prednison	per oral
	2 mg/kilocorp Imuran	per oral
Ziua 20	30 mg Prednison	per oral
	1,5 mg/kilocorp Imuran	per oral

În continuare doza de corticoizi va fi menținută la 30 mg zilnic sau chiar la două zile.

Nu au fost utilizate alte imunosupresoare, ciclofosfamida în locul Imuranului, serul antilimfocitar, globulina purificată antilimfocitară etc. S-a renunțat și la radioterapia pe grefa renală în prima săptămînă, deoarece apreciem că are efect nefavorabil.

Pentru a preveni complicațiile corticoterapiei prelungite, bolnavul păstrează regim alimentar ca de maladie ulceroasă și face tratament antiacid. Se adaugă medicație de protecție hepatică, care să contracareze toxicitatea Imuranului.

În alte centre se folosesc doze mult mai mici de steroizi, de preferință pe cale orală, după schema următoare (S. N. Chatterje):

Ziua	
—1, 0, 1	Prednison 2 mg/kilocorp/zi
2—4	Prednison 1,8 mg/kilocorp/zi
5—7	Prednison 1,6 mg/kilocorp/zi
8—10	Prednison 1,4 mg/kilocorp/zi
11—13	Prednison 1,2 mg/kilocorp/zi
14—16	Prednison 1 mg/kilocorp/zi
17—19	Prednison 0,8 mg/kilocorp/zi
20—21	Prednison 0,6 mg/kilocorp/zi
următoarele 3 săptămîni	Prednison 0,5 mg/kilocorp/zi
următoarele 6 săptămîni	Prednison 0,4 mg/kilocorp/zi

În continuare, receptorul rămîne la doza de întreținere de 20 mg/zi (sau chiar 15 mg la sfîrșitul primului an). Sînt centre unde doza se administrează o dată la 2 zile (McDonald), mai ales la copii, pentru ca steroizii să nu întîrzie prea mult creșterea.

Și azathioprina este administrată în doze variabile: numărătoarea leucocitară constituie un criteriu bun de orientare, deoarece la 3 000 leucocite/mm^3 se scad dozele, iar la 2 000/mm^3 se suprimă administrarea.

Între alte mijloace imunosupresive, menționăm:

— Globulina antilimfocitară, în doză de 7—30 mg/kilocorp/zi, reduce în mod semnificativ severitatea crizelor de rejecție și prelungește viața grefei, dar are multe efecte secundare, datorită anticorpilor antieritrocitari, antitrombocitari și antiproteine serice, a căror formare o induce. În plus, la locul administrării, provoacă durere, edem și eritem, iar între reacțiile sistemice se notează febră, tahicardie, reacții anafilactice, hipotensiune. Au mai fost observate anemie și artralgii.

— Ciclofosfamida, în doză de 1,5 mg/kilocorp, este folosită doar în cazurile care au contraindicație la azathioprină.

În prezent, cele mai multe speranțe se leagă de capacitatea imunosupresoare a ciclosporinei A. Alte metode propuse recent, cum sînt folosirea de anticorpi monoclonali dirijați împotriva antigenului specific al limfocitelor T și transfuziile de sînge de la donatori specifici, sporesc perspectivele de eficiență a terapiei imunosupresive în transplantul renal (*J.A.M.A.*, 1983, 2 288).

Alte procedee imunosupresoare, cum sînt drenajul canalului toracic pentru depleție limfocitară, splenectomia, timectomia sînt utilizate ocazional și cu eficacitate discutabilă.

Bolnavul părăsește spitalul după aproximativ 30 de zile de la transplantare. El va fi controlat periodic la centrul de transplantare și va fi învățat să-și palpeze zilnic grefa, pentru a depista modificările în consistența ei (așa cum o femeie trebuie să-și caute nodulii suspecți la sîn). Tot zilnic, el se cîntărește și își ia febra.

Cînd rinichiul transplantat funcționeală normal, recuperarea bolnavului este impresionantă: oboseala dispare, tulburările digestive se ameliorează rapid, reapare apetitul, hipertensiunea arterială se normalizează sau scade semnificativ, anemia se corectează. La femeile amenoreice poate reapărea menstruația, la bărbați se îmbunătățește potența. Pînă și tulburările legate de nevrita periferică cedează (cu excepția atrofiilor musculare avansate). Bolnavii își recîștigă treptat forța fizică, unii devenind capabili să-și reia activitatea anterioară îmbolnăvirii. Faciesul cushingoid cortizonic, cînd nu este prea accentuat, le dă un aspect în contrast izbitor cu paloarea pămîntie, cașectică, a uremiei anterioare. Reintegrarea lor psihologică, familială și socială poate fi totală, cu prețul controlului permanent și al unor eventuale complicații, care vor fi discutate mai departe.

COMPLICAȚIILE CHIRURGICALE ALE TRANSPLANTĂRII RENALE

Complicațiile chirurgicale ale transplantării renale sînt numeroase și de natură să interfereze buna funcționalitate a grefei.

Dacă la începuturile transplantării frecvența lor era mare, determinînd o mortalitate de 25—30% actualmente complicațiile chirurgicale au scăzut pînă la aproximativ 10% din transplantări.

Complicații vasculare. *Stenoza arterială* la locul anastomozei este menționată cu o frecvență de pînă la 12% și se manifestă prin tril local, hipertensiune arterială (sau persistența, respectiv accentuarea hipertensiunii preoperatorii) și declin funcțional renal. Testul blocadei cu angiotensină II confirmă originea ischemică, iar angiografia selectivă, în poziție oblică, prin artera hipogastrică, o vizualizează.

Stenozele, ce apar precoce postoperator, sînt provocate de obicei de erori tehnice (sutură imperfectă, dezlipiri de intimă, traumatizarea arterei renale în timpul perfuziei reci), iar cele tardive par să fie de cauză imunologică, așa cum demonstrează imunofluorescența pozitivă locală de IgM și C_3.

Ea impune reintervenția și reconstrucția anastomozei, la nevoie utilizînd un grefon de venă safenă, din artera hipogastrică controlaterală sau de Dacron.

Tromboza arterială (1—2%) poate fi consecința a diverse cauze: stenoză arterială largă, hipercoagulabilitate, lambou liber al intimei, anastomoză arterială răsucită și se manifestă prin degradare funcțională, care obligă la nefrectomie (rar endoarterectomie reușită).

Tromboza venoasă. Este rară (3,6%), consecință a erorilor tehnice de sutură, compresiunii venoase prin limfocel, abces, colecții urinare sau propagării la nivelul venei iliace a unei tromboflebite distale (sindromul compresiunii venei iliace, descris de Sorensen, Hald și Nissen).

Se manifestă prin mărirea de volum a grefei, proteinurie și oligurie, deci prin aceleași semne ca rejecția acută.

Tratamentul constă în trombectomie și rezolvarea cauzei favorizante, anticoagulante și eventual inserția unui filtru în vena cavă inferioară pentru a preveni embolia pulmonară.

Hemoragiile la nivelul anastomozei. Cele intraoperatorii înseamnă defect tehnic și pot fi corectate imediat. Altele apar tardiv și sînt provocate, în primul rînd, de infecția locală. În aceste cazuri, rinichiul transplantat nu poate fi salvat și va fi îndepărtat.

Fistulele arterio-venoase în grefa renală sînt fie periferice, provocate de biopsia percutanată, fie centrale, foarte rare, de cauză tehnică sau micotică. Primele se vindecă spontan, în primii doi ani de la operație, ultimele impun nefrectomia.

Ruptura spontană a rinichiului transplantat reprezintă o complicație catastrofală, care apare de obicei în timpul spitalizării, rar mai tîrziu (pînă la 3 luni), provocată fie de puncția bioptică percutanată a grefei, rejecția acută, necroza tubulară acută, tromboza vasculară dezvoltată în timpul spălării, traumatism local sau obstrucție urinară. Se manifestă prin durere locală, tumefacția grefei, oligurie, hematurie și hipotensiune sau colaps.

De cele mai multe ori, este necesară nefrectomia de salvare, dar dacă angiografia nu arată leziuni vasculare mari, grefa poate fi conservată. Mortalitatea globală se ridică la 10%.

Complicațiile urologice sînt notate cu o frecvență de 4—30% și o mortalitate de 2—68%, ceea ce le subliniază de la început severitatea.

Dacă în loc de uretero-cistoneostomia descrisă la capitolul tehnic s-a efectuat uretero-ureterostomie sau pielo-ureterostomie, complicațiile urologice sînt mai frecvente și mai grave.

Descoperite precoce, prognosticul poate fi ameliorat prin tratament corespunzător; grefa poate fi salvată în proporție de 85% iar mortalitatea scade în jur de 1%.

În ciuda aparențelor, diagnosticul complicațiilor urologice este dificil, semnele clinice fiind foarte asemănătoare cu cele ale rejecției acute. Se va recurge la renogramă izotopică, renoscintigramă și mai ales la urografie intravenoasă. La nevoie, cistoscopia și pielografia retrogradă furnizează informații în cazul în care urografic cavitățile nu se opacifiază datorită rejecției, uremiei etc.

Obstrucția ureterală, cea mai frecventă complicație urologică (1,2—10,7%) este provocată de multe cauze (stenoză anastomotică, necroza și fibroza ureterului distal, compresia ureterului de către cordonul spermatic, urinom, abcese, fibroză retroperitoneală etc.).

Tratamentul va fi adaptat cauzei și cazului, putînd fi efectuate neomeatotomii transvezicale, reimplantări etc.

Fistulele ureterale, cu frecvență de 3—10%, sînt provocate, în primul rînd, de ischemierea ureterului grefei, poate și prin agresiune imunologică (dar nu izolată pe ureter!), favorizează infecția plăgii, obstrucție, uremie, septicemie cu sfîrșit fatal și impun intervenția chirurgicală corectoare de urgență, care va consta dintr-o nouă reimplantare a ureterului în vezică, fie mai curînd din anastomozarea bazinetului grefei la ureterul restant al gazdei, în rare cazuri pielostomie sau nefrostomie.

Fistulele vezicale sînt mai ușor de rezolvat prin cateterizare uretrovezicală prelungită, resuturarea fiind rareori necesară. Pentru prevenirea lor, unii chirurgi recurg la cistostomie suprapubiană de drenaj vezical după transplantare renală.

În seria noastră de 15 bolnavi am înregistrat o fistulă a ureterului distal și o ruptură spontană vezicală la un bolnav cu diureză de 9 litri/24 de ore, căruia i s-a obstruat sonda ureterală. Ambele cazuri au fost reoperate, cu rezultate excelente, fiind în viață la un an și jumătate, respectiv la un an, cu funcția renală normală.

Infecția plăgii reprezintă cea mai frecventă complicație postoperatorie (între 10 și 40%), însoțind, de obicei, fistulele urinare, limfocelul, hematomul local, nefrectomia transplantului sau drenajul defectuos, foarte rar fiind izolată (2—4%).

Poate fi prevenită prin tehnică îngrijită, drenaj aspirativ, irigația antibiotică a plăgii (Bacitracină 50 000 U în 200 ml ser fiziologic sau 1 g Neomicină).

Tratamentul constă în drenajul colecției și irigații cu apă oxigenată, clorină, efectuat în timp util, înainte ca să se infecteze anastomozele vasculare, ceea ce antrenează hemoragii dezastruoase.

Limfocelul pelvian rezultă din limfa scursă datorită nelegării vaselor limfatice (electrocoagularea lor nu este suficientă) și provoacă tumefacție locală, oligurie, edem al organelor genitale externe, tromboflebită prin compresia venei iliace respective și degradarea funcțională a grefei.

Datele furnizate de examenul clinic, ecografie și renogramă precizează diagnosticul. Tratamentul constă în incizie și drenaj, eventual marsupializare intraperitoneală.

Alte complicații mai puțin severe sînt traumatismul nervului ilio-inghinal, hidrocelul, edemul scrotal, atrofie scrotală datorită secționării cordonului spermatic, epididimite secundare cateterului uretro-vezical.

Chiar nefrectomia transplantului nu închide seria complicațiilor locale, deoarece s-au citat rupturi vasculare spontane *(iliac-blow-out),* favorizate de infecția locală, la nivelul ligaturilor vasculare.

COMPLICAȚIILE MEDICALE ALE TRANSPLANTĂRII RENALE

Rinichiul moale albastru. Cea mai dezastruoasă, mai neașteptată și mai deprimantă complicație a transplantării renale apare în momentul declampării după efectuarea anastomozei arteriale: în loc ca grefa să se coloreze roșiatic, uniform, să devină turgescentă, cu tril la palparea anastomozei, ea rămîne flască, veștedă, cianotic-albăstruie.

Dacă anastomoza arterială este permeabilă, cele două artere nu sînt torsionate și nu poate fi invocat un defect tehnic, două sînt cauzele acestei complicații catastrofice: rejecția supraacută a grefei, sau prezervare defectuoasă, care a furnizat un rinichi neviabil. Biopsia extemporanee demonstrează, în prima situație, infiltrație polimorfonucleară difuză în capilarele glomerulare și peritubulare, depozite liniare de imunoglobulină G și C_3 în peretele capilar glomerular și peritubular, asociate.

Rejecția hiperacută se poate instala și după cîteva ore sau 1—2 zile de funcționalitate aparent normală a grefei, la receptorii care au anticorpi preformați față de antigen, fiind deci mediată umoral. Din păcate, nimic nu poate salva situația, astfel că se impune nefrectomia.

În cazul prezervării defectuoase a grefei (ischemie caldă prelungită, soluție de perfuzie nepotrivită etc.), leziunile histologice constau în necroză endotelială, ocluzii ale capilarelor glomerulare și depozite de fibrină. Nefrectomia nu este imediat imperativă, astfel că grefa va fi păstrată pe loc, încercîndu-se tratamentul conservator.

Necroza tubulară acută (NTA) se instalează precoce sau după o perioadă scurtă de funcționare, relativ promițătoare a grefei și se manifestă, în principal, prin oligoanurie cu stare generală conservată. Cauza rezidă în prelungirea perioadei de ischemie (caldă + rece) și în hipotensiune în perioada agonică ce precede prelevarea grefei.

Tumefacția locală este moderată, durerea mică sau absentă, diureza suprimată sau foarte scăzută (sub 30 ml/oră), iar renograma cu ^{131}Hippuran arată captare bună. Există și forme cu poliurie.

Diagnosticul cu criza de rejecție se pune mai mult prin excluzie: restaurarea patului vascular, în care corectarea depleției sodice este foarte importantă, asociată administrării unui diuretic (2 mg/kilocorp furosemid + 12,5—25 g manitol) determină de obicei creșterea diurezei.

Rejecția accelerată, numită și rejecția hiperacută întîrziată, apare în primele 7 zile de la operație, după o perioadă de funcționare aparent normală a grefei, fiind provocată de prezența în circulația receptorului a unor concentrații scăzute de anticorpi împotriva antigenului donatorului. Histologic, se caracterizează prin vasculită necrozantă, tromboză, necroze hemoragice, infiltrație redusă mononucleară, care determină degradarea brutală a funcției grefei, impunînd nefrectomia. Trebuie încercată totuși reversarea ei prin doze mari de metilprednisolon.

Rejecția acută, cunoscută și sub numele de rejecție de „prim set", survine la intervale foarte variabile de timp, de obicei între 7 și 10 zile pînă la o lună și este provocată de antigenele incompatibile ale donatorului, care antrenează reacția de respingere din partea primitorului, la care iau parte celulele imunocompetente T și B, ca și mecanismele umorale. Rejecția acută este practic nelipsită în cazul grefelor de cadavru, chiar dacă se face tratament imunosupresor corect. Doar globulina purificată antilimfocitară o temperează sau întîrzie.

Histologic, se caracterizează prin atacul limfocitelor K asupra vaselor grefei, pe care le obstruează, urmat de invazia macrofagelor și polimorfonuclearelor, cu necroză fibrinoidă, care colmatează lumenul vascular.

Clinic, se manifestă polimorf, prin febră, hipertensiune arterială, turgescența grefei, durere locală, stare de rău general (aspect gripal!) și scăderea diurezei, deși pacientul este bine hidratat. Creatinina plasmatică și ureea sanguină cresc rapid, proteinuria se accentuează, în urină apar sau cresc compușii de degradare ai fibrinogenului și lizozimul, scade natriuria.

Nici testele de monitorizare imunologică nu au dat răspunsul scontat, și nici urmărirea zilnică a citologiei și enzimelor urinare, astfel că cel mai mare credit este în continuare acordat urmăririi atente a bolnavului, bilanțului de intrări-ieșiri, diurezei și creatininei plasmatice.

Tratamentul constă în administrarea a 1 g Solu-Medrol intravenos, zilnic, timp de 3 zile consecutiv, după care, în caz favorabil, dozele se scad progresiv în zilele următoare, pentru ca în aproximativ 10 zile să se revină la administrarea orală. Eficacitatea tratamentului se apreciază în primul rînd prin normalizarea creatininei plasmatice și stabilizarea testelor de funcție renală.

În formele oligo- sau monosimptomatice și, mai ales, în cazul grefelor de cadavru, unde necroza tubulară acută este practic inevitabilă, diagnosticul crizei acute de rejecție întîmpină dificultăți. Examenul clinic atent al bolnavului, libertatea căilor excretorii, inclusiv a cateterului uretro-vezical, renoscintigrama, la nevoie angiografia, ecografia și chiar puncția-biopsie percutanată vor aduce elementele necesare precizării diagnosticului și a ceea ce trebuie făcut.

După reversarea rejecției acute, bolnavul intră în faza stabilă pe care am descris-o, bucurîndu-se de sănătate deplină. El continuă tratamentul imunosupresor și rămîne în continuare susceptibil de multe alte complicații, care vor fi analizate mai departe.

Rejecția cronică sau nefropatia cronică a grefei renale se caracterizează prin deteriorarea lentă, progresivă, insidioasă, sau cu faze de agravare, a funcțiilor renale și se comportă pe plan clinic ca o insuficiență renală cronică medicală, cu diureză conservată, proteinurie variabilă, luînd uneori aspectul de sindrom nefrotic, hipertensiune arterială și sindrom uremic.

Din punct de vedere morfologic, intima arterială proliferează și degenerează, în media arterială se depun IgM, IgG, C_3, glomerulii prezintă hiperplazie mezangială, îngroșări de perete capilar, glomerulofibroză și obliterări. Membrana bazală glomerulară se încarcă cu depozitele imune semnalate. În ansamblu, grefa renală este difuz infiltrată limfo-plasmocitar, există edem interstițial, atrofie tubulară, depozite imuno-fluorescente, de fibrinogen și de C_3 aproape peste tot (interstițiu, celule de infiltrație etc.).

Foarte probabil că toate modificările descrise sînt consecințe ale reacției imune modificate de tratamentul imunosupresor, deși leziuni oarecum asemănătoare au putut fi reproduse chiar numai prin administrarea de azathioprin, în afara transplantării de țesuturi alogeneice. Oricare ar fi mecanismul acestor leziuni, ele duc în mod ireparabil, în decursul a cîțiva ani, la moartea funcțională a grefei, chiar în cazurile de alotransplant cu identitate antigenică.

Recidiva nefropatiei primare a receptorului în grefa renală survine cu incidență de 5—18% și se diagnostichează exclusiv morfologic, comparînd leziunile depistate prin biopsia grefei cu cele ale rinichilor receptorului. Aici se includ o mare varietate de stări patologice, unele nu foarte bine definite ca entități distincte, în măsura în care sînt provocate de un mecanism comun. Le prezentăm fără detalieri (D. Lee): glomeruloscleroză bazală, nefropatia IgA, glomerulonefrita membranoproliferativă, glomerulonefrita mezangiocapilară, maladia depozitelor dense intramembranoase, nefrita lobulară, glomerulonefrita rapid progresivă și maladia anticorpilor antimembrană glomerulară, nefropatia membranoasă, glomerulonefrita poststreptococică, nefrita familială.

Rinichiul grefat poate fi afectat de aceleași boli sistemice care au afectat și rinichii proprii ai receptorului, determinînd insuficiența renală care a dus la transplantare, ca: diabetul, oxaloza primară, amiloidoza, nefroscleroza malignă, sindromul Fanconi (atît ca formă idiopatică, cît și ca gamopatie monoclonală).

Mai rar documentate în grefă sînt nefropatia ALG (produsă de administrarea globulinei antilimfocitare), glomerulonefrita primitivă.

Între complicațiile medicale tardive ale grefei sînt citate inversarea ritmului urinar excretor diurn de apă și săruri, probabil determinată de retenția sodică steroidică, osteomalacia hipofosfatemică, prin defect tubular proximal de transfer al ionului fosfat și bicarbonat, cu hipofosfatemie consecutivă, nefrocalcinoza, nefrolitiaza și fibroza periureterală obstructivă.

COMPLICAȚIILE INFECȚIOASE ALE TRANSPLANTĂRII RENALE

Complicațiile infecțioase sînt cele mai frecvente, interesînd pînă la 80% din receptorii grefelor renale și cu mare pondere în letalitatea acestora (60—70% din decesele unei statistici reunite au fost atribuite complicațiilor infecțioase).

În ordinea frecvenței, predomină infecțiile urinare, urmate de infecțiile aparatului respirator, pielii, plăgii operatorii și sîngelui. Raportate la momentul transplantării, în prima lună se întîlnesc infecțiile legate strict de actul operator (plagă, cateter uretero-vezical), perioadele tardive fiind mai propice pentru infecțiile respiratorii, cutanate și cele de tip septicemic.

Frecvența și gravitatea lor sînt explicate de intricarea unor factori favorizanți cu rol defavorabil, cum sînt deprimarea mecanismelor autoimune în cadrul imunosupresiei medicamentoase, imunodepresia uremică, anemia, hipogamaglobulinemia, leucopenia, diabetul, scăderea indicelui opsonic, scăderea activității complementului, tulburările de coagulare etc.

Deși cele mai frecvente, infecțiile urinare sînt responsabile de decesul receptorilor doar în proporție de 3—5%, în timp ce aproximativ 50% decese aparțin septicemiei și infecțiilor pulmonare.

Germenii cauzali aparțin, în ordine, florei endogene (nazo-faringele, pielea sau intestinul receptorului) și florei de spital (bacili gramnegativi, *Coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia*, stafilococ). În afara lor, au fost citate numeroase alte microorganisme mai puțin obișnuite (salmoneloze, listerioze, micobacterii), virusuri (herpetic, citomegalic, Ebstein-Barr, varicelei, hepatitei B), mixovirusuri (influenței, parainfluenței), adenovirusuri fungi, (*Candida, Aspergillus*, criptococoză, *Nocardia*, ficomicete, cromomicete, histoplasmă, blastomicoze), protozoare (*Toxoplasma, Pneumocystis carinii*), helminți, alge etc.

Nu toate laboratoarele sînt înzestrate tehnic pentru depistarea microorganismelor rare, astfel că implicațiile infecțiilor asupra grefei, asupra altor complicații, asupra întregii evoluții postoperatorii imediate sau îndepărtate rămîn deseori necunoscute, deci inexplicabile. Ne referim mai ales la relația maladii virale — rejecție, hepatita B — rejecție, la frecvența și gravitatea unor infecții fungice ale sistemului nervos central și plămînilor etc.

Concluziile practice se impun de la sine:

— Eradicarea tuturor infecţiilor înainte de transplantare.

— Testarea unor titruri de anticorpi (herpes, varicelă).

— Căutarea antigenului hepatitei B.

— Imunizare antigripală preoperatorie.

— Tratament antibiotic, profilactic (penicilină + gentamicină preoperator).

— Asepsie perfectă intraoperatorie, condiţii speciale de izolare pînă la vindecarea plăgii operatorii.

— Urmărirea atentă după transplantare, de rutină, prin examen clinic complet, leucocitoză, uroculturi, hemoculturi, radioscopie pulmonară frecventă (pneumonia primelor 2—3 săptămîni este bacteriană, cea tardivă, fungică).

Tratamentul va fi adaptat fiecărui caz în parte, alegînd şi proporţionînd dozele de antibiotice, diminuînd cînd este posibil dozele de imunosupresoare şi asociind toate măsurile ajutătoare utile. Şi la aceşti bolnavi, ca peste tot în patologia umană unde există puroi, se impune drenajul larg şi suprimarea cauzei.

Cînd grefa funcţionează deficitar, vor fi evitate tetraciclina, oxitetraciclina, bacitracina, vancomicina, polimixina, cefalosporinele, mai ales în combinaţie cu gentamicina. Ultima impune precauţie, iar beta-lactamele uzuale nu au restricţie (penicilinele, carbenicilina).

Cotrimoxazolul pare eficace în infecţia cu *Pneumocystis carinii,* sulfadiazinele împotriva nocardiei, iar nitrofuranul trebuie dat în doze mici, pentru combaterea infecţiilor urinare, dacă există insuficienţă renală.

Principalii agenţi terapeutici în infecţiile cu virusuri DNA şi RNA şi alte infecţii rare sînt:

— Virusul citomegalic	— adenozin — arabinozide interferon factor de transfer
— *Herpes simplex*	— adenozin — arabinozide citozin — arabinozide dimetilsulfoxid + iodoxmidine local
— Varicela	— globulină hiperimună
— *Listeria monocitogenes*	— Ampicilină 8—12 g/zi
— *Mycobacteria*	— Rifampicină 450 mg/zi HIN 300 mg/zi
— Candidiozele	— 5-fluorocitozina
— Aspergiloza	— Amfotericina-B
— Strongiloidoza	— Thiobendazol (profilactic)

ALTE COMPLICAŢII ALE TRANSPLANTĂRII RENALE

În afara complicaţiilor infecţioase sau legate direct de grefa renală, receptorul poate dezvolta multe alte complicaţii, enumerate în continuare.

Complicaţiile cardio-vasculare, responsabile de 2—4% din decesele receptorilor, sînt reprezentate de accidentele cerebrale, maladia cardiacă aterosclerotică, fiind favorizate de hipertensiunea prelungită, preexistentă, de malformaţiile vasculare congenitale, hiperlipidemie. Ultima tulburare metabolică este frecventă la uremici, de tip IV (cresc trigliceridele, lipoproteinele cu densitate scăzută) şi nu are explicaţie satisfăcătoare (scade activitatea lipolitică postheparinică, creşte sinteza hepatică de trigliceride, ipotetic indusă de insulină etc.).

Hipertensiunea arterială face parte frecventă din tabloul clinic al purtătorului de grefă renală, fie tranzitorie, fie permanentă (pînă la 36% la cei cu grefe de donatori în viaţă, pînă la 83% în cazul grefelor de cadavru). În mecanismul cauzal, au fost implicaţi mulţi factori: hipersecreţia reninei, ischemia grefei, stenoza arterei renale, terapia steroidică, prezenţa rinichilor receptorului, degradarea funcţională a grefei.

Tratamentul va fi adaptat etiologiei şi predominant medical, cel chirurgical fiind rezervat insucceselor măsurilor conservatorii.

Boala tromboembolică se întîlneşte relativ frecvent (17—24%), mai ales la receptorii vîrstnici (aici sînt incluse trombozele vaselor cardiace şi cerebrale), fiind dominată de embolia pulmonară (50%) şi trombozele venoase periferice (13%). Pare favorizată de terapia steroidică, direct sau prin hiperlipidemie, şi de hipercoagulabilitatea sanguină, care înlocuieşte, după transplantarea reuşită, stările de hipocoagulabilitate uremică.

Hiperparatiroidismul apare după transplantare în proporţie variabilă, de 8—34% (cel secundar insuficienţei renale cronice se amendează pe măsura rezolvării tulburărilor metabolice ale insuficienţei renale de către grefa renală).

Hipercalcemia este moderată şi tinde să se normalizeze cu trecerea anilor, concentraţiile parathormonului sînt crescute (66%), dar fără să fie însoţite în mod obligatoriu de hipercalcemie.

Hiperparatiroidismul posttransplant se manifestă prin osteodistrofie, calcificări metastatice, deteriorarea funcţiei renale, necroza aseptică osoasă, mai ales a capului femural, şi o complicaţie gravă, caracterizată prin depozite calcice masive în vasele sanguine periferice, cu necroză tisulară, denumită calcifilaxie sau calcificarea metastatică fulminantă. Asemenea complicaţii sînt legate atît de starea preoperatorie a glandelor paratiroide, cît şi de tratamentul steroidic.

Cînd hipofosfatemia este accentuată, administrarea de fosfaţi provoacă ameliorări spectaculare. În stările hipercalcemice se va încerca paratiroidectomia.

Complicaţiile gastro-intestinale sînt, de asemenea, foarte frecvente (23—24%) şi severe (27—38% — mortalitate directă). Aici sînt incluse ulcerul gastro-duodenal, hemoragiile gastro-intestinale superioare, pancreatitele, hepatitele, colitele acute, perforaţiile intestinale şi ocluziile intestinale. Gravitatea acestora impune rezolvarea chirurgicală preventivă a ulcerelor înaintea transplantării, regimul antiacid, tratamentul hipercalcemiei şi dozarea atentă a steroizilor.

Cimetidina şi toţi inhibitorii H_2-histaminoreceptorilor nu pot fi utilizaţi în tratamentul acestor ulcere, fiind sensibilizante şi grăbind rejecţia grefei.

Pancreatita acută este mai rară (0,8—5,6%), dar de gravitate deosebită; unul din doi bolnavi decedează, iar cel care rămîne în viaţă poate dezvolta chist pancreatic. În plus, faţă de acţiunea predispozantă a hipercalcemiei și steroizilor, pancreatita acută poate fi favorizată de viroza citomegalică, traumatismul glandei în timpul nefrectomiei rinichilor receptorilor, factori autoimuni, disfuncțiile hepato-biliare (hepatită virală B, hepatotoxicitatea azathioprinei).

Complicațiile intestinale (0,9—3,8%) sînt mai frecvente la receptorii grefelor de cadavru (12%) și sînt reprezentate cu deosebire de colita ischemică acută, colita stafilococică pseudomembranoasă, sau de infecția citomegalică. Se manifestă prin dureri abdominale, sensibilitate, febră, greață, vărsături și semne de ileus. Radiologic sînt caracteristice imaginile de amprentă digitală și dinți de ferăstrău. În cazurile care nu perforează se ajunge la cronicitate, stenoze, pseudodiverticuloză și pseudopolipoză. Pe lîngă factorii etiologici comuni citați mai sus, colita pare, în special, favorizată de terapia imunosupresivă, antibiotice, iradiații și de clismele cu Kayexalat (polistiren sulfonat sodic), utilizate pentru combaterea hiperkaliemiei.

În acest grup de complicații mai pot fi citate esofagitele fungice, limfoamele jejuno-ileale, tromboza venelor mezenterice și ascitele prin transsudația grefei.

Diabetul provocat de steroizi afectează cam 3% dintre receptorii de grefe de la donator viu și 8% dintre cei cu grefe de cadavru, cu predilecție femeile peste 50 de ani, și predispune la infecții sau vasculite diverse. Răspunde la tratamentul obișnuit și la diminuarea dozelor de steroizi.

Complicațiile neurologice cuprind accidentele cerebrovasculare, infecțiile, cancerul și mielinoliza pontină (maladie demielinizantă de origine necunoscută).

Complicațiile oculare apar la vîrste mici (60% în grupa receptorilor copii) și se manifestă prin cataractă subcapsulară posterioară, dată de imunosupresoare, și retinită virală citomegalică, bine influențată de tratamentul cu interferon.

Complicațiile pulmonare. Pe lîngă complicațiile pulmonare citate (infecțioase, embolice), adăugăm sindromul pulmonului de transplant (Hamburger), caracterizat prin infiltrate pulmonare bilaterale, blocaj alveolar capilar, care apare cu febră, după crize de rejecție sau scăderea dozelor de corticoizi.

Complicațiile sanguine posttransplant sînt mai rare: eritrocitoză și anemie hemolitică microangiopatică. Prima se rezolvă de obicei spontan, a doua prin heparinoterapie sau chiar nefrectomia grefei.

Cancerul primar, apărut la recipienți, se cifrează la aproximativ 6% din cazuri, fiind reprezentat de limfoame, cancere cutanate (39%), carcinoame de col uterin (7%), carcinoame pulmonare (5%), alte carcinoame (4%).

În alte cazuri, cancerul a fost transmis cu prilejul transplantării (deci, de la donatori care au avut cancer fie înainte, fie după donarea grefei), sau a apărut la receptori care au avut cancer înainte de a primi grefa renală.

Apariția acestor tumori pare legată de terapia imunosupresivă și virozele oncogenice. Gravitatea lor depinde de precocitatea diagnosticului și localizare, foarte grave fiind cele intracraniene și intratoracice.

Transplantarea renală este contraindicată la cei cu psihoze severe și întîrziații mintali, care nu pot coopera. La copii va fi indicată cu mare prudență, din cauza dificultăților de testare a histocompatibilității și a imposibilității suprimării reacției receptorului.

*

Cu toate că lista complicațiilor este deprimant de lungă, concluziile nu sînt pesimiste. Dimpotrivă!

Grefele de la donatori rudă sînt funcționale la un an în 75% din cazuri și la cinci ani în 60%, iar receptorii respectivi sînt în viață la un an — 85% și la cinci ani 70%. Totul, sau aproape totul, depinde de histocompatibilitatea antigenică, astfel că, exceptînd gemenii identici, acceptarea unui rinichi de la donatorul viu trebuie să se facă numai în caz de identitate în sistemul ABO—HLA.

Cînd se grefează un rinichi de cadavru, rezultatele sînt inferioare (60% la un an grefe funcționale), dar încă foarte bune pentru a justifica perseverența în această direcție.

Am justificat, la locul potrivit, necesitatea îndepărtării chirurgicale a rinichiului grefat, cînd pacientul se întoarce la hemodializă, așteptînd un nou transplant. Șansele unei a doua grefe de donator viu sînt aproximativ aceleași ca ale primei grefe de donator viu, în timp ce al doilea transplant de cadavru evoluează mai nesatisfăcător decît prima grefă de cadavru. A doua grefă de cadavru, cînd prima a fost de la donator viu, evoluează tot așa de bine ca orice primă grefă de cadavru, în timp ce a doua grefă de donator viu după o primă grefă de cadavru se va comporta ca prima grefă de cadavru (P. J. Morris).

În cazul cînd transplantul a fost rejectat și nu se mai poate grefa un alt rinichi, bolnavul va fi trecut pe hemodializă; existența unei rejecții anterioare de rinichi nu constituie un factor de agravare sau de scurtare a supraviețuirii bolnavului hemodializat.

Dacă prima grefă este rejectată în primele luni, este mai bine să se aștepte o perioadă mai lungă de timp (minimum 6 luni) pînă la efectuarea celei de a doua, timp în care se vor produce anticorpii HLA, care vor reacționa la *cross-match*-ul cu următorul donator.

Retransplantarea se poate efectua pe locul primei grefe, cînd aceasta a fost lent rejectată, iar recipientul se află sub tratament imunosupresiv.

Relativ la recuperarea după transplantare, între succesul deplin și eșecul total există toate gradele intermediare. În caz de reușită, cei mai mulți își pot relua activitatea, cu condiția ca să nu fie o muncă fizică grea (aproximativ 80% la cei cu grefă de donator viu, 60% la cei cu rinichi de cadavru).

Femeile tinere cu transplant renal pot, în anumite condiții, duce o sarcină la bun sfîrșit. Bine tratate și urmărite, majoritatea sarcinilor la asemenea bolnave au evoluat satisfăcător. O analiză pe 1 068 sarcini la 717 femei cu transplant renal a arătat că 50% din copii au fost născuți înainte de termen, mulți cu dificultăți respiratorii (25% cu sindrom de detresă respiratorie) (*JAMA*, 1983, 2 287-8). Efectul potențial al drogurilor imunosupresoare asupra fătului poate fi important, astfel că nou-născutul trebuie urmărit o perioadă lungă de timp.

Rezultatele obținute pînă în prezent reprezintă cea mai solidă justificare a transplantării renale și, dacă mai adăugăm și afirmațiile celor transplantați, care se simt „mai bine decît sub hemodializă", eventualele reticențe trebuie să dispară. Toate eforturile trebuie îndreptate în viitor pentru înregistrarea tuturor bolnavilor cu insuficiență renală cronică într-un registru comun, pentru tipizarea receptorilor potențiali și obținerea grefelor renale de cadavru.

Conlucrînd cu toate serviciile de reanimare, neurologie, neurochirurgie, cu serviciile de medicină internă, cu toate centrele de hemodializă, pe baza unui protocol comun, acest lucru va putea fi realizat, eliminînd handicapul încă existent.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. MORRIS P. J. — Kidney Transplantation, Principles and Practice, Academic Press, London, 1979.
2. * * * — Renal Transplantation. Special Supplement, *Urology*, 1977, X.

29

BOLILE RENALE LA BĂTRÎNI

Se știe că, în general, funcțiile multor organe scad odată cu vîrsta. Rinichiul este unul din organele cele mai expuse la modificările funcționale provocate de vîrstă. Modificările renale legate de vîrstă se manifestă prin schimbări semnificative în structura și în funcțiile organului: scăderea fluxului sanguin, a vitezei de filtrare glomerulară și a reabsorbției în tubii renali. În plus, bolile sistemice — arterioscleroza, hipertensiunea arterială și diabetul zaharat —, ca și toxinele și excesul de medicamente, măresc riscul apariției unei boli renale.

Studiul modificărilor renale produse de vîrstă la om și la animale dă naștere la numeroase probleme. Pentru cercetările pe animale, se folosesc de obicei șobolanii de laborator care au o tendință spre glomerulonefropatie o dată cu vîrsta, ceea ce limitează folosirea lor la experiențe[8]. Pentru a cerceta modificările renale produse de vîrstă la om, se folosesc frecvent două tipuri de studii: încrucișate și longitudinale. Studiile încrucișate dau rezultate slabe. Studiile longitudinale însă implică mulți ani de urmărire și sînt foarte costisitoare. De altfel, adeseori este greu să se diferențieze o boală renală datorată bătrîneții, de una provocată de alți factori, ca medicamente, factori de mediu sau alte boli.

În cele ce urmează vor fi trecute în revistă principalele modificări legate de vîrstă în structurile și funcțiile renale și bolile renale mai frecvente la bătrîni, în special cele cu manifestări clinice unice și speciale.

MODIFICĂRI ÎN STRUCTURA RINICHIULUI LA BĂTRÎNI

Cu toată utilitatea limitată a studiilor pe animale și transpunerea lor discutabilă la om, modificările în structura rinichiului la șobolan sînt interesante pentru înțelegerea procesului de îmbătrînire. S-a arătat că îmbătrînirea la șobolani este asociată cu o proteinurie[5,25]. Într-un studiu recent s-a arătat că la vîrsta de 24 luni a apărut o proteinurie la 18 din 20 de șobolani investigați și că aceasta era însoțită de modificări însemnate în structura rinichiului[5]. La cel puțin 30% din animalele cu proteinurie s-a constatat o glomeruloscleroză în focar sau segmentară și o creștere a matricei mesangiului. Animalele fără proteinurie prezentau o mărire difuză a matricei mesangiului, dar nu și o glomeruloscleroză demonstrabilă. În plus, la animalele cu proteinurie apăreau o îngroșare a membranei bazale glomerulare (MBG) și fuziunea pedicelelor celulelor epiteliale din toți glomerulii. Tubii renali erau și ei modificați, modificările constînd în îngroșarea membranei bazale și dilatarea tubilor[2]. Tubii renali din corticală, cei mai frecvent afectați, erau de obicei căptușiți cu celule mari conținînd o citoplasmă bazofilă și nuclei mari[5,15].

Studiul microscopic în imunofluorescență al rinichilor de șobolan a arătat depozite granulare de IgM în focar sau cu distribuție segmentară în mesangiul glomerular al tuturor animalelor în vîrstă de 3 luni. La vîrsta de 12 luni, șobolanii cu proteinurie prezentau depozite importante de IgM, distribuite difuz în mesangiul celor mai mulți glomeruli. În nici un rinichi nu s-au constatat depozite liniare de imunoglobuline[16].

Modul în care procesul de îmbătrînire produce modificări structurale renale nu a fost încă elucidat. După unii autori, îmbătrînirea rinichiului de șobolan pare să fie asociată cu o îngroșare progresivă a MBG și o scădere a selectivității excreției de proteine, al cărei rezultat este proteinuria. Aceasta duce la o creștere a matricei mesangiale și la apariția sclerozei glomerulare. Studiile amintite arată că creșterea depozitelor mesangiale de IgM nu pare a juca vreun rol în glomeruloscleroză. Ele conchid că proteinuria precedă apariția sclerozei glomerulare și că ea rezultă probabil din îngroșarea MBG datorită vîrstei și din creșterea permeabilității la proteine. S-a emis de asemenea părerea că creșterea matricei mesangiale reprezintă manifestarea histologică a leziunii și degenerării celulare rezultate din suprasolicitarea cronică a mesangiului ca răspuns la proteinurie.

Susținînd acest punct de vedere, este evident faptul că un regim bogat în proteine accelerează dezvoltarea leziunilor în mesangiu și în glomerul și duce la nefropatie, prin supraîncărcarea cu proteine[36]. Acest proces este agravat ulterior de o nefrectomie unilaterală, care mărește supraîncărcarea cu proteine a rinichiului rămas[35,68].

Unii cercetători nu sînt însă de acord cu ideea că permeabilitatea crescută a MBG și supraîncărcarea cu proteine ar fi cauza îmbătrînirii rinichiului. Ei înclină mai degrabă în favoarea teoriei unei abiotrofii determinată genetic, posibil influențată de factori imunologici sau de mediu[6,8]. Alte studii tind să implice sistemul imunitar în patogenia modificărilor renale induse de vîrstă. Se știe că rozătoarele dezvoltă cu vîrsta autoanticorpi și că incidența bolilor autoimune este mai mare la ele la senescență decît la tinerețe[40]. Această teorie este susținută și de studiile care au arătat că timectomia și iradierea măresc incidența glomerulosclerozei la șobolani[8,30].

La om, masa renală scade progresiv cu creșterea vîrstei[57]. Greutatea rinichiului scade de la 250—270 g la adulții tineri, la 180—200 g în decada a opta[70]. Scăderea masei renale are loc în special la nivelul corticalei, cu o pierdere relativ mică la nivelul medularei. În absența hipertensiunii sau a altor boli renale, rinichii își mențin netedă suprafața externă. Numărul glomerulilor scade cu vîrsta și mesangiul, care reprezintă cca 8% din volumul glomerular total la vîrsta de 45 de ani, crește aproape pînă la 12% după 70 de ani[66,70]. MBG se îngroașă cu vîrsta fără a prezenta modificări semnificative de permeabilitate și la fel se îngroașă membrana bazală tubulară[2]. În același timp, vascularizarea renală prezintă, o dată cu vîrsta, modificări semnificative[18]. Unii autori au observat modificări sclerotice în pereții vaselor mari renale, chiar în absența hipertensiunii[20]; aceste modificări sînt agravate însă de hipertensiune. Vasele mici nu sînt afectate de procesul îmbătrînirii la persoanele normotensive înaintea vîrstei de 70 de ani, dar alterări produse de hipertensiune apar în vasele renale după 70 de ani[20]. Takazakura și colab. au studiat corelația dintre modificările vasculare intrarenale și vîrstă[69]. Examinînd aspectele arteriale intrarenale la 63 de rinichi, recoltați la autopsii, cu tehnici microangiografice și histologice, ei au arătat că arteriolele juxtamedulare se îndepărtează de aspectul lor normal, devenind continue și formînd o legătură directă între arteriolele aferente și cele eferente. În rinichii normali aceste modificări devin mai frecvente cu vîrsta, menținînd astfel circulația medulară.

MODIFICĂRI ALE FUNCȚIEI RINICHIULUI LEGATE DE VÎRSTĂ

Modificările în structura rinichiului produse de îmbătrînire sînt asociate cu modificări ale funcției renale[25,28,65]. După a patra decadă de viață are loc o scădere progresivă a fluxului plasmatic renal (FPR), a vitezei de filtrare glomerulară (VFG) și a capacității de reabsorbție a tubilor renali[57]. Concomitent, funcțiile endocrine normale ale rinichiului tind să scadă și ele o dată cu scăderea progresivă a masei rinichiului. O consecință importantă a deteriorării funcției renale este scăderea excreției renale a unui mare număr de medicamente și a metaboliților lor activi sau inactivi. În ciuda acestor alterări semnificative, în condiții stabile nu există semne sau simptome de disfuncție renală; totuși, rinichiul îmbătrînit nu mai reușește să reacționeze în mod eficient la schimbări hemodinamice rapide sau la tulburări hidroelectrolitice. În plus, mecanismele compensatoare pulmonare, endocrine sau de alte natură sînt de asemenea limitate și nu mai pot face față în mod eficient la schimbările din echilibrul hidroelectrolitic, ducînd la noi alterări ale funcției renale.

Fluxul plasmatic renal. Cu vîrsta, se constată o scădere a FPR de 10% pe decadă, probabil datorită modificărilor structurale și hemodinamice din vascularizația renală, precum și a scăderii debitului cardiac[11,32,41,74]. Scăderea FPR afectează în special corticala renală, în timp ce fluxul normal sanguin în medulară se menține normal. Deoarece nefronii corticali au o fracție de filtrare mai scăzută decît nefronii juxtamedulari, scăderea FPR nu micșorează viteza de filtrare globală a rinichilor. De fapt, fracția de filtrare crește la rinichiul senescent[74].

Viteza de filtrare glomerulară. Studii anterioare au arătat că în absența unei boli renale, VFG descrește cu vîrsta[51,74]. Davies și Shock au constatat un clearance mediu de 80 ml/min. pe 1,73 m^2 de suprafață corporeală la bătrîni, față de 120 ml la adulți tineri[21]. Un studiu mai recent a confirmat aceste constatări și a dovedit o scădere mai marcată a vitezei de filtrare la rinichii în curs de îmbătrînire[28]. Rowe și colab., care au studiat funcția renală la 584 „subiecți normali", au arătat că clearance-ul de creatinină nu se modifică în mod semnificativ pînă la circa 35 ani, cînd începe o creștere liniară de cca 8 ml/min pe 1,73 m^2 de suprafață corporală pe decadă. Filtratul glomerular al unui bătrîn de 90 ani ajunge la 50% din cel al unui tînăr de 20 ani.

Care este implicația clinică a descreșterii VFG la persoana în vîrstă? Mai întîi, trebuie remarcat că o dată cu vîrsta are loc o reducere a masei musculare proporțională cu scăderea VFG, astfel încît scăderea considerabilă a vitezei de filtrare nu este asociată cu creșterea creatininei serice. De altfel, există diferite nomograme și formule pentru determinarea reală a creatininei în funcție de vîrstă[18]. Una din acestea este următoarea:

$$\frac{(140 - \text{vîrsta}) \times \text{greutatea corpului (kg)}}{72 \times \text{creatinina serică}}$$

(pentru femei, rezultatul se înmulțește cu 0,85)

Valori mari ale creatininei serice la bătrîn indică de obicei o scădere semnificativă a VFG, exprimînd progresiunea afectării funcției renale a bolnavului. Clearance-ul de creatinină este un indicator mai util de apreciere a funcției renale decît nivelul creatininei serice. Nomograma elaborată de Rowe și colab. permite stabilirea valorii procentuale, adaptată vîrstei, a clearance-ului de creatinină (fig. 29.1)[59]. Scăderea sub 40 ml/min pe 1,73 m^2 suprafață corporală a clearance-ului de creatinină nu trebuie trecută cu vederea sau atribuită bătrîneții fără alte investigații renale asociate.

Funcția tubulară renală. Funcția tubulară renală scade progresiv cu vîrsta. Studii anterioare au arătat că descreșterea în Diodrast[21] și scăderea absorbției maxime de glucoză[14] pot fi luate drept măsură a capacității de reabsorbție tubulară. Alterarea Tm a glucozei crește pragul renal de excreție a glucozei. Este deci puțin probabil ca diabeticii în vîrstă să prezinte glicozurie sau un test fals pozitiv pentru glucoză în urină.

Excreția apei și a electroliților. La bătrînețe rinichiul menține de obicei echilibrul hidro-electrolitic, dar afectarea mecanismelor de reglare și adaptare îl împiedică să facă față unor tulburări acute hidro-electrolitice. S-a arătat că rinichiul la bătrîni reacționează încet la scăderea acută a ingestiei de sare[24] și că pierderea de sodiu în urină continuă, în ciuda deficitului de sodiu. Tendința rinichiului de a pierde sarea, ce rezultă în urma scăderii funcției nefronului, provoacă o diureză osmotică slabă și tulburări ale mecanismului renină-aldosteron.

La rinichiul senescent există și o scădere a capacității de reținere a apei. Capacitatea de concentrare a rinichiului este și ea redusă în mod semnificativ, așa cum arată diminuarea osmolarității urinare maxime după deshidratare sau administrarea de hormon antidiuretic. Fiziopatologia scăderii puterii de concentrare a rinichiului nu a fost elucidată. Unii cercetători o atribuie reducerii VFG[23] sau scăderii răspunsului renal la o doză submaximală de hormon antidiuretic[31]. În ciuda deficienței de reținere a apei, bolnavul în vîrstă poate menține un echilibru hidric adecvat, în condiții obișnuite. Totuși, scăderea setei și limitarea aportului de apă sau pierderi insensibile excesive, pot provoca un dezechilibru hidroelectrolitic sever. Capacitatea scăzută a rinichiului la bătrîn de a reține sarea și apa este probabil o cauză fiziopatologică de depleție hipertonică a volumului, — fapt deseori observat la bătrîni.

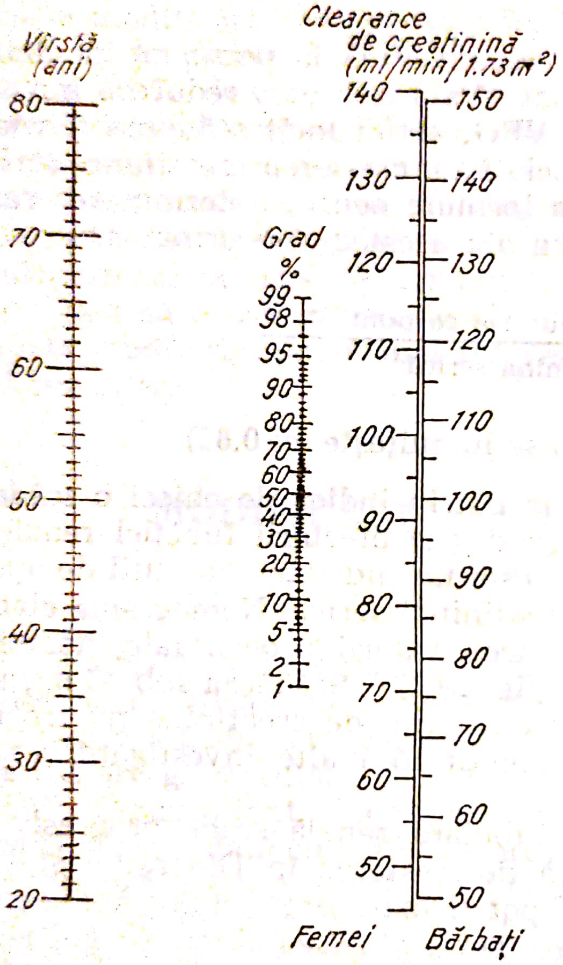


Fig. 29.1. Nomogramă pentru stabilirea gradului procentual adaptat vîrstei în *clearance*-ul de creatinină. Nomograma este întocmită pentru a fi folosită în legătură cu determinări de creatinină efectuate cu metoda automată *chromogen total*. O dreaptă trecînd prin vîrsta persoanei și prin valoarea *clearance*-ului de creatinină intersectează scara gradului procentual într-un punct care indică gradul procentual adaptat vîrstei persoanei respective (După Rowe, J. W., Andres R., Tobin, J. D. și colab.: Age-adjusted normal standards for creatinine clearance: in man. *Ann. Intern. Med.*, 84: 567, 1976, with permission).

Dimpotrivă, rinichiul care îmbătrînește nu poate face față unei supraîncărcări acute de sare sau de apă, fapt care duce la intoxicarea cu apă, una dintre cele mai serioase perturbări ale echilibrului hidric la bătrîni. Intoxicația hidrică poate fi provocată de o ingestie mărită de sare, de un tratament cu lichide intravenos, iar uneori poate apare după administrarea unei substanțe de contrast iodate bogată în sodiu, folosită în urografia intravenoasă.

Bolnavii în vîrstă dezvoltă deseori hiponatriemie și prezintă un exces de hormon antidiuretic, o ușoară creștere a lichidului extracelular și o urină concentrată la maximum. Incidența sindromului de secreție defectuoasă a hormonului antidiuretic crește cu vîrsta și este de multe ori asociată cu o boală pulmonară, ca de exemplu o pneumonie sau tuberculoză, și cu boli ale sistemului nervos central, ca hemoragia cerebrală, meningita, hematomul subdural, tumori. Alte situații clinice, ca stress-ul, intervenții chirurgicale, infecții virotice și folosirea unor medicamente —

clorpropamidă, hidroclorotiazidă sau clofibrat — pot de asemenea produce o secreție defectuoasă de hormon antidiuretic.

Concomitent cu scăderea VFG, bătrînii prezintă o tendință mărită la hiperpotasemie. O creștere importantă a potasiului în ser poate apare după administrarea de potasiu. Riscul hiperpotasemiei crește în urma administrării de diuretice ce economisesc potasiul și de spirolactonă și este agravat de acidoză și alte tulburări metabolice.

Mecanismul de reglare a echilibrului acido-bazic este relativ bine menținut la bătrîni. Totuși, dacă aportul de acid sau alcali este excesiv, rinichiul senescent nu poate menține la valori normale pH-ul sanguin și nivelul bicarbonatului. Problema este agravată și de faptul că mecanismul pulmonar de compensare pentru menținerea pH-ului normal este și el limitat.

Funcția endocrină renală. O dată cu vîrsta, funcțiile endocrine renale descresc și rinichii reacționează mai slab la stimulii hormonali. Un exemplu discutat mai sus este alterarea răspunsului renal la o doză submaximală de hormon antidiuretic.

Concentrația reninei în plasmă sau activitatea reninei plasmatice este diminuată cu 30—50% la bătrîni, deși substratul reninic este normal[17,72]. Există, de asemenea, o descreștere cu 30—50% a concentrației aldosteronului plasmatic[27]. Scăderea concentrației aldosteronului seric se datorește descreșterii reninei, deoarece aldosteronul crește normal după stimularea cu ACTH. Din cauză că activitatea reninei plasmatice scade cu vîrsta, nivelul scăzut de renină nu poate avea o valoare diagnostică la bătrînii hipertensivi.

Se știe că rinichiul transformă vitamina D în metaboliții săi activi finali: 1,25 — hidroxicolecalciferol, 24,25-hidroxicolecalciferol și 1,24,25-hidroxicolecalciferol. Din cauza reducerii masei renale și a funcției renale — și a retenției consecutive de fosfați — hidroxilarea vitaminei D în metaboliții săi activi scade în rinichiul senescent. Aceste modificări fiziopatologice duc la alterări semnificative ale morfologiei oaselor, chiar dacă funcția renală se menține cu 30% din capacitatea sa.

BOLI MEDICALE ALE RINICHIULUI

În cele ce urmează se va face o trecere succintă în revistă a afecțiunilor medicale renale la bătrîni, punîndu-se accentul mai ales pe deosebirile ce privesc incidența, patogenia și tabloul clinic la pacienții bătrîni și tineri. Spectrul bolilor renale este atît de vast, încît, pentru o aprofundare a subiectului, trebuie consultate și alte lucrări[12,56,57,64].

Din cauza frecventelor boli sistemice și extrarenale prezente la bătrîni, riscul apariției unei boli renale este mult mai mare, cu atît mai mult cu cît procesul normal de îmbătrînire, chiar în absența altor boli, produce, așa cum s-a arătat, modificări însemnate în structura și funcția rinichiului.

Deși există un număr mare de boli care afectează rinichiul, ne vom referi numai la două grupuri de boli renale: boli primare sau nefropatii propriu-zise și boli secundare unor tulburări sistemice sau extrarenale.

Discuțiile asupra bolilor renale la bătrîni trebuie să cuprindă următoarele observații generale:

1. Incidența bolilor renale primare la bătrîni nu diferă prea mult față de adulții tineri, pe cînd frecvența bolilor renale secundare sau asociate cu boli sistemice, cum sînt arterioscleroza, hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă, diabetul zaharat sau tumorile maligne, crește cu vîrsta.

2. Spre deosebire de adultul tînăr, la bătrîn există de obicei mai mult decît o singură cauză care afectează funcția renală. De exemplu, insuficiența renală poate apare în urma cumulului efectelor fiziopatologice ale disfuncției renale produse de vîrstă, cu tulburări prerenale, cu boli renale primare și cu o uropatie obstructivă postrenală.

3. Mulți pacienți în vîrstă sînt tratați cu numeroase medicamente, ceea ce mărește riscul apariției unei nefropatii indusă de medicamente, pe un rinichi deja afectat.

4. Din cauza disfuncției asociate vîrstei, funcția renală la bătrîni se deteriorează mai rapid cînd este supusă unor alterări homeostatice, unor tulburări ale echilibrului hidroelectrolitic, unui stress chirurgical, unei infecții sau administrării de droguri nefrotoxice.

5. Bolnavii tineri care suferă de o boală renală acută prezintă de obicei semne și simptome mai nete și diagnosticul se poate stabili mai ușor. La vîrstnici, manifestările clinice ale bolii renale tind să devină mai puțin specifice și mai atipice. Pe de altă parte, tabloul clinic al unei boli renale se suprapune adesea simptomatologiei unei boli preexistente. Așa se explică de ce diagnosticul corect este adesea omis la examenul inițial și manifestările clinice sînt uneori atribuite semnelor sau simptomelor unei boli sistemice sau extrarenale, sau agravării unei boli preexistente.

6. Evoluția unei boli renale la bătrîni tinde să fie mai severă și mai prelungită, probabil din cauza diferențelor din fiziopatologia bolii și a efectelor cumulate ale afecțiunilor sistemice și renale coexistente.

Incidența bolilor renale la bătrîni. Se disting patru categorii principale de boli renale medicale: (1) glomerulopatia primară, (2) glomerulopatia secundară, (3) pielonefrita și uropatia obstructivă și (4) bolile tubulo-interstițiale.

În bolile glomerulare primare se includ glomerulonefrita acută (GNA), glomerulonefrita rapid progresivă (GNRP), glomerulonefrita cronică, anomaliile urinare persistente asimptomatice și sindromul nefrotic[29]. Incidența bolilor glomerulare primare scade, după cum s-a mai arătat, de obicei cu vîrsta.

Glomerulonefrita secundară se datorește în special unei complicații renale a unei boli multisistemice; ea poate fi asociată cu disproteinemii și paraproteinemii, cu boli hepatice, neoplazii, boli infecțioase și tulburări metabolice. Incidența bolilor glomerulare secundare, a infecției căilor urinare și a uropatiei obstructive crește cu vîrsta.

Bolile tubulo-interstițiale sînt reprezentate de nefropatii acute sau cronice induse de medicamente sau de unele tulburări metabolice (hipopotasemie, hipercalcemie) sau imunologice. Deoarece bătrînii sînt tratați adesea cu multe medicamente, posibilitatea unei nefropatii tubulo-interstițiale trebuie luată totdeauna serios în considerație.

Patogenia bolilor renale la bătrîni. Patogenia bolilor renale la bătrîni este similară cu aceea a bolnavilor mai tineri. Există totuşi dovada unor diferenţe subtile, dacă nu chiar semnificative. Într-o cercetare a fost pusă în evidenţă prezenţa unor infecţii poststreptococice — cu o frecvenţă ceva mai mare de infecţii epidermice şi pneumonice — la patru din şapte bolnavi cu GNA. S-a constatat de asemenea o incidenţă crescută de GNA la bolnavi fără vreo boală renală, dar suferind de diabet zaharat sau de boli hepatice. În schimb, bolnavii de glomerulonefrită progresivă rapidă nu au prezentat vreo boală febrilă sau infecţie premergătoare apariţiei glomerulonefritei. La doi din trei bolnavi cu GNRP investigaţi, examenul imunofluorescent al biopsiei renale a fost negativ. Aceasta sugerează că GNRP la bătrîni, spre deosebire de adulţii tineri, face parte din subgrupa glomerulonefritei cu depozite în semilună neimune[67].

Tabelul 29.1

Boli renale la 115 bolnavi în vîrstă*

	Numărul de bolnavi
Boli glomerulare primare	
Glomerulonefrită idiopatică în semilună	19
Glomerulonefrită membranoasă	15
Sindrom nefrotic cu modificări minime	9
Glomerulonefrită proliferativă / mesangiopatică în focar	7
Glomerulonefrită proliferativă difuză	5
Glomerulonefrită cronică	5
Glomerulonefrită membranoproliferativă	2
Glomeruloscleroză	16
	78
Boli sistemice cu afectarea rinichiului	
Vasculite	6
Amiloidoză	5
Granulomatoză Wegener	4
Lupus eritematos diseminat cu nefrită	2
Sclerodermie	2
Crioglobulinemie esenţială	2
Altele (mielom, sindrom hemolitic-uremic, purpură trombocitopenică trombotică, sarcoidoză, limfom, macroglobulinemie — cîte un caz din fiecare)	6
	27
Diverse	
Nefrită interstiţială	4
Necroză tubară acută	2
Nefropatie obstructivă	2
Boala embolică ateromatoasă	1
Nefrotoxicitate prin gentamicină	1
	10

* După Moorthy, A. V. şi Zimmermann S. W., Renal disease in the elderly: Clinicopathologic analysis of renal disease in 115 elderly patients. Clin. Nephrol., 14, 223, 1980, with permission.

Etiologia glomerulonefritei membranoase este aceeaşi la bătrîni şi la tineri, dar incidenţa malignităţii subiacente este mult mai ridicată în grupa de vîrstă mai mare.

Glomerulonefrita acută. Samiy şi colab. au semnalat cazuri de GNA la bătrîni, boală considerată pînă atunci ca afectînd exclusiv copiii, adolescenţii şi adulţii tineri[62]. Şi alţi autori au raportat ulterior cazuri de GNA la bătrîni[10, 38, 62]. Incidenţa GNA la vîrstnici nu este bine cunoscută, dar probabil că este mai redusă decît la adulţii tineri. Moorthy şi Zimmermann au făcut o analiză retrospectivă bazată pe biopsia renală pe un număr de 115 bolnavi suferind de o boală renală în vîrstă de 60 ani şi peste, selectaţi din fişele biopsiilor renale a 1 100 pacienţi[45]. Selectarea pacienţilor pentru acest studiu s-a efectuat după următoarele criterii: (1) vîrsta peste 60 de ani, (2) material bioptic renal adecvat, (3) posibilitatea de a urmări datele clinice. Bolnavii cu boli sistemice evidente, ca ateroscleroza şi diabetul, precum şi cei numai cu disfuncţie renală, au fost excluşi.

Cu toate aceste îngrădiri, studiul oferă date interesante privind incidenţa bolilor renale la bătrîni faţă de incidenţa la adulţii tineri. Tabelul 29.1 prezintă incidenţa bolilor renale la aceşti bătrîni. Glomerulopatia primară a fost găsită mai frecvent decît bolile sistemice, ceea ce se poate atribui în parte faptului că mulţi din bolnavii cu o boală renală secundară unor boli sistemice au fost excluşi din acest studiu.

În categoria de glomerulonefrită primară, glomerulonefrita idiopatică sau glomerulonefrita rapid progresivă a fost diagnosticul cel mai frecvent. Incidenţa bolilor renale la bătrîni comparată cu bolile renale la un grup de bolnavi este prezentată în tabelul 29.2. Nu s-au constatat diferenţe semnificative între cele două grupe. Totuşi, incidenţa GNRP, a glomerulonefritei

Tabelul 29.2

Incidenţa comparată a diferitelor boli renale la 115 pacienţi bătrîni şi 455 bolnavi sub 60 ani*

Diagnostic	Pacienti ≥60 ani	Pacienţi <60 ani
Glomerulonefrită idiopatică în semilună	13,5%	4,0%
Glomerulonefrită membranoasă	13,0%	4,6%
Sindrom nefrotic cu modificări minime	7,8%	7,0%
Glomerulonefrită focală proliferativă mesangiopatică	6,0%	10,5%
Glomerulonefrită proliferativă difuză	4,0%	2,2%
Glomerulonefrită cronică	4,0%	7,0%
Glomerulonefrită membranoproliferativă	1,7%	9,2%
Glomeruloscleroză	13,0%	10,5%
Vasculite	5,0%	3,0%
Amiloidoză	4,0%	1,0%
Granulomatoză Wegener	3,0%	0,2%
Lupus eritematos diseminat	1,7%	13,8%
Alte boli sistemice	8,6%	15,0%
Diverse	8,6%	15,0%

* După Moorthy A. V. şi Zimmermann S. W.: Renal Disease in the elderly. Clinicopathologic analysis of renal disease in 115 elderly patients. Clin. Nephrol., 14, 223, 1980, with permission.

membranoase și a glomerulonefritei secundare granulomatozei Wegener a fost mai mare la bătrîni. Incidența crescută la bătrîni a GNRP a fost semnalată și de alți autori[3, 43, 46]. S-ar părea deci că glomerulonefrita rapid progresivă este cea mai frecventă boală glomerulară primară la adulții de peste 60 de ani.

Mai mulți factori, inclusiv disfuncția renală asociată cu vîrsta, măresc incidența insuficienței renale la bătrîni. Într-un studiu efectuat pe toți bolnavii internați într-un spital de boli de rinichi, incidența insuficienței renale acute la bătrîni a fost de 6,3%[45].

Sindromul nefrotic. Incidența sindromului nefrotic la bătrîni nu este cunoscută, deși entitățile patologice asociate cu acest sindrom sînt aceleași la ambele grupe de vîrstă[26]. Leziunile cu modificări minime, — cauza cea mai frecventă a sindromului nefrotic la copii — au fost semnalate și la bătrîni[44, 49]. Într-un studiu efectuat pe 35 bolnavi în vîrstă, cu sindrom nefrotic, au fost găsite glomerulonefropatii membranoase la 43% din cazuri și leziuni cu modificări minime la 26%, față de 32, respectiv 21% la adulții de toate vîrstele. Scleroza glomerulară în focar (SGF) cu sindrom nefrotic este o boală cu etiologie necunoscută la adultul tînăr. Bolton și colab. au comunicat patru cazuri de SGF cu sindrom nefrotic la bătrîni[9].

Insuficiența renală acută. Insuficiența renală acută (IRA) este mai frecventă la bătrîni. Mai mulți factori măresc riscul bătrînilor de a dezvolta o IRA. Rezerva funcțională renală descrește cu vîrsta, după cum o dovedește scăderea fluxului plasmatic renal și a vitezei de filtrare glomerulară. Ca urmare, o dată cu îmbătrînirea, capacitatea adaptativă a rinichiului de a face față schimbărilor hemodinamice rapide sau tulburărilor de echilibru hidric și salin scade. Incidența crescută la această vîrstă a unor boli sistemice, ca arterioscleroza, hipertensiunea și diabetul, are de asemenea efecte nocive directe sau indirecte asupra rinichiului. Tratamentul cu medicamente în exces crește și el riscul IRA la bătrîni.

Patogenia IRA este de obicei multifactorială. Cele mai frecvente cauze ale IRA sînt hipotensiunea arterială asociată cu scăderea volumului circulant și folosirea nejudicioasă de medicamente nefrotoxice, mai ales din grupul antibioticelor aminoglicozidice. Glomerulonefritele primare și secundare și nefropatia tubulointerstițială se pot manifesta sub forma unei insuficiențe renale acute. Intervențiile chirurgicale mari, anestezia, stările septice și administrarea substanțelor de contrast pot, fiecare în parte sau asociate, să precipite o insuficiență renală acută. Kumar și colab., studiind 122 de cazuri de IRA la bolnavi de peste 70 de ani[34], au constatat că deshidratarea și tulburările electrolitice au fost cauzele cele mai frecvente ale IRA, iar hipotensiunea arterială era principala responsabilă în 25% din cazuri. Infecția reprezintă un al treilea factor etiologic al IRA la bătrîni. Trebuie amintit din nou că administrarea nerațională a medicamentelor, în special a aminoglicozidelor, a tetraciclinei și a antiinflamatoarelor nesteroidiene, ca indometacina, este o cauză majoră a apariției IRA.

Într-o discuție privind IRA la bătrîni trebuie să se aibă în vedere și cîteva boli renale specifice grupei geriatrice. S-a subliniat adesea că administrarea de substanțe de contrast iodate[22] poate declanșa IRA. Un studiu recent însă nu a confirmat această părere[53]. Este probabil că insuficiența renală atribuită substanțelor de contrast este asociată cu deshidratarea, cu diabetul zaharat, cu mielomul multiplu și cu descreșterea indusă de vîrstă a vitezei de filtrare glomerulară. Weinrauch şi colab. au comunicat un caz de IRA apărut după o angiografie la un bătrîn care nu prezenta nici unul din factorii de risc cunoscuţi[73] şi la care anuria totală şi IRA au apărut în lipsa unei hipotensiuni sau deshidratări. Cu toate că valorile creatininei serice (1,7 mg/dl) şi ale ureei sanguine (37 mg/dl) erau normale, clearance-ul de creatinină al bolnavului era scăzut (21 ml/min). Este deci foarte important ca, înainte de a supune un bolnav în vîrstă la un examen cu substanţă de contrast iodată, să i se evalueze funcţia renală şi să se evite deshidratarea.

Bătrînii sînt susceptibili de a dezvolta o insuficienţă renală consecutivă unei boli ateroembolice a rinichiului, în care material aeromatos conţinînd cristale de colesterol se desprinde de pe peretele unei artere, de obicei aorta şi, acţionînd ca un embol, obstruează artera renală distală. La aceşti bolnavi se constată IRA, hipertensiune şi hematurie abundentă[26, 71]. Diagnosticul de ateroembolie trebuie luat în consideraţie la bătrînii la care se instalează o IRA, în special la cei cu ischemie cerebrală sau infarct, cu tulburări de vedere sau cu ischemie vasculară periferică.

Infecţia urinară. Mecanismele de apărare umorale şi celulare ale urinii împotriva germenilor infecţioşi sînt la vîrstnici mult diminuate, astfel încît flora vaginală la femeie şi infecţia cronică a prostatei la bărbat produc frecvent o inoculare cu bacterii a vezicii. Apariţia, dezvoltarea şi prevenirea acesteia depind în mare măsură de golirea satisfăcătoare, fără reziduu, a vezicii, de existenţa unui volum normal de urină pentru a dilua proliferarea bacteriană şi de integritatea mecanismelor de apărare a vezicii faţă de germenii invadanţi. La bătrîni, obstrucţia colului vezical la bărbat şi relaxarea perineală însoţită de cistocel la femeie, pot compromite evacuarea voluntară a vezicii. Prezenţa unei disfuncţii vezicale pe fondul unor componente neurologie (vezica neurogenă), a unei glicozurii diabetice sau a unor tulburări de acidifiere a urinii în cadrul unei insuficienţe renale, contribuie la realizarea unui mediu favorabil dezvoltării bacteriene.

Bacteriuria este frecvent întîlnită la bătrîni, fiind de obicei însoţită de manifestări clinice (disurie, polakiurie, incontinenţă, febră, dureri lombare), dar poate fi şi asimptomatică. Prevalenţa bacteriuriei este mai mare la femeie decît la bărbat (2 : 1).

Bacteriuria poate fi intermitentă, sau poate dispărea cînd bolnavul este deshidratat sau dacă osmolalitatea urinii creşte, ceea ce o face improprie ca test de screening. În jurul vîrstei de 65 ani o bacteriurie poate fi detectată la 14% din bolnavii asimptomatici (27 a), după cum la 20% din bolnavii fără bacteriurie o eliminare de bacterii din tractul urinar poate fi provocată printr-o încărcare cu apă sau o diureză indusă prin diuretice.

Problema dacă la bătrîn o bacteriurie asimptomatică este primejdioasă şi impune tratament constituie încă un subiect de discuţie. Un studiu efectuat pe bolnavi ambulatori vîrstnici a arătat totuşi că la aceştia prezenţa unei bacteriurii este asociată cu o scădere a supravieţuirii: durata medie de supravieţuire a fost de 6 ani pentru bolnavii între 70—79 ani fără bacteriurie şi de mai puţin de 3 ani la cei cu bacteriurie; bolnavii cu bacteriurie prezentau la internare un clearance al creatininei mai coborît şi care a continuat să scadă în perioada următoare, mai frecvent decît la bolnavii cu uroculturi sterile (27 a).

La femeie, o bacteriurie asimptomatică în absenţa unei uropatii obstructive, nu duce în general la deteriorarea funcţiei renale. Dezvoltarea unei infecţii urinare clinice sau asimptomatice depinde de cantitatea şi virulenţa agenţilor infecţioşi şi de starea mecanismelor de apărare ale vezicii.

Tratamentul infecţiei urinare limitată numai la vezică cu o singură doză orală de medicament are unele avantaje: reacţii adverse sistemice mai puţine, risc mai redus de apariţie a unei rezistenţe bacteriene, cost mai scăzut. Eşecul unui asemenea tratament sugerează existenţa de obicei a unei infecţii renale reziduale şi impune un tratament intens şi prelungit cu antibiotice adecvate în scopul eradicării germenilor în cauză (54 a).

MEDICAMENTELE ŞI BOLILE RENALE LA BĂTRÎNI

Reacţiile adverse produse de medicamente la bătrîni au o incidenţă mare. Mulţi pacienţi trecuţi de 65 de ani iau în medie trei medicamente[33]. Tratamentele cu multe medicamente şi accesul uşor la multe din ele au dus la creşterea numărului de insuficienţe renale cronice provocate de droguri la această grupă de vîrstă[4, 13, 50, 75]. Tratamentul cu mai multe medicamente şi scăderea cu vîrsta a vitezei de filtrare glomerulară măresc incidenţa toxicităţii medicamentoase pentru rinichi. Sistemul renal este deosebit de sensibil la medicamentele nefrotoxice care-i lezează vascularizaţia, viteza de filtrare glomerulară, funcţia tubilor[61], precum şi ţesutul interstiţial.

Tabelul 29.3 prezintă un număr de medicamente nefrotoxice şi sediul lor de acţiune. Nefropatia indusă de medicamente se poate manifesta sub forma a diverse sindrome clinice. Unele droguri produc necroză tubulară acută, altele produc nefrită tubulointerstiţială acută sau cronică. Nefrotoxicitatea meticilinei şi aminoglicozidelor a fost adesea subliniată, dar şi

Tabelul 29.3

Cîteva medicamente nefrotoxice*

Medicamentul	Componenţa renală afectată
Săruri de aur, fenitoină, propiltouracil, sulfonamide, tiazide	Arterită
Hidralazină, fenilbutazonă, sulfonamide	modificări glomerulare
Acetaminofen, aminoglicozide, sulfat feros, penicilină, chinină, salicilaţi	necroză tubulară acută
Ampicilină, metacilină, fenindionă, rifampicină, sulfonamide şi altele	nefrită interstiţială

* După Lamy, P. P., Prescribing for the Elderly, Littleton, Massachusetts, PSG. Publ. Inc. 1980, p. 57, with permission.

alte medicamente: antibiotice, diuretice tiazidice, furosemid, antiinflamatoare nesteroidiene, litiu, alopurinolul și preparatele cu fenacetină, aspirină și cofeină au fost implicate în etiologia nefritei tubulointerstițiale acute și a necrozei papilare[13, 54, 55].

Deoarece multe medicamente sînt excretate de rinichi ca atare, iar altele au metaboliți activi sau toxici care sînt excretați pe cale renală, este foarte importantă ajustarea dozelor de administrare. De asemenea este foarte important de ținut seama că perturbările biochimice din cursul insuficienței renale pot să modifice biodisponibilitatea, distribuția, acțiunea farmacologică și eliminarea unui medicament.

MANIFESTĂRILE CLINICE ALE BOLILOR RENALE LA BĂTRÎNI

Manifestările clinice ale bolilor renale la bătrîni sînt la fel cu cele ale adulților tineri. Semnele și simptomele bolii renale variază și bolnavul poate fi mult timp asimptomatic, pînă la apariția semnelor de disfuncție renală. La bătrîni semnele și simptomele bolilor renale tind să devină mai puțin specifice și mai atipice. Astfel, în majoritatea cazurilor de GNA descrise, manifestările clinice erau atît de atipice, încît simptomele au fost atribuite altor stări patologice, ca insuficiența cardiacă congestivă și infecția, sau altor boli sistemice, adeseori coexistente la bătrîni[1, 62].

Tabelul 29.4

Clasificarea bolnavilor după diagnosticul final și problemele clinice ridicate la examenul inițial*

Probleme clinice majore ridicate la examenul inițial

Nr. crt.	Diagnosticul final	Nr. bolnavi	Insuf. renală acută (< 2 luni)	Insuf. renală cronică (> 2 luni)	Sindrom nefrotic (proteinurie > 3,5 mg/zi)	Hematurie și proteinurie (< 3,5 mg/zi)
1.	GN[+] în semilună	19	17	2	—	—
2.	GN membranoasă	15	—	—	13	2
3.	Sindrom nefrotic cu modificări minime	9	—	—	9	—
4.	GN proliferativă în focar	7	1	—	1	5
5.	GN proliferativă difuză	5	1	1	1	2
6.	GN cronică	5	1	1	2	1
7.	GN membranoproliferativă	2	—	—	2	—
8.	Glomeruloscleroză	16	1	6	2	7
9.	Vasculită	6	3	—	—	3
10.	Amiloidoză	5	2	—	3	—
11.	Granulomatoză Wegener	4	4	—	—	—
12.	Nefrită interstițială	4	2	2	—	—

* După Moorthy A. V. și Zimmerman S. W.: Renal disease in the elderly: Clinicopathologic analysis of renal disease in 115 elderly patients. Clin. Nephrol., 14, 223, 1980 with permission.

[+] GN=glomerulonefrită

Cele mai obișnuite manifestări clinice ale bolilor renale sînt edemele, dispneea, anorexia, greața, vărsăturile, diareea și infecțiile. Bolnavii de GNA pot prezenta diferite tablouri clinice, ca insuficiența renală acută sau cronică, sindromul nefrotic, hematurie asimptomatică sau proteinurie. Din analiza clinico-patologică a 115 bătrîni suferind de boală renală, reiese că majoritatea (17 din 19) bolnavilor cu glomerulonefrită progresivă rapidă prezentau la internare un tablou de IRA și oligurie[45] (tabelul 29.4). De asemenea, la 15 din 17 pacienți cu glomerulonefrită membranoasă a apărut un sindrom nefrotic. La mai mult de 50% din bolnavi, insuficiența renală a fost problema clinică cea mai frecventă[45]. La 23 din cei 115 pacienți s-a observat o hematurie micro sau macroscopică, care era dealtfel prezentă și la toți bolnavii cu GNA și cu glomerulonefrită progresivă rapidă. La aproximativ 30% din pacienți a fost întîlnită o proteinurie de 3,5 g/24 h, cu sau fără alte semne clinice specifice sindromului nefrotic. O proteinurie masivă la bolnavii peste 65 de ani survine în contextul unei tumori maligne subiacente, la cel puțin 25% din cazuri[60].

Creșterea valorii creatininei serice, care este o constatare obișnuită în cazul unei disfuncții renale, implică și alte explorări renale. Într-un studiu asupra bolnavilor de GNA, creatinina serică a fost găsită între 2 și 12 mg/dl, iar nivelul ei fiind mult mai ridicat în GN progresivă rapidă[43]. La 5 din 7 bolnavi de GNA s-a observat o scădere a complementului în sînge în cursul perioadei acute a bolii[45].

BIBLIOGRAFIE

1. ARIEFF A., ANDERSON R. J., MASSRY S. G. — Acute glomerulonephritis in the elderly. *Geriatrics*, 1971, 26, 74.
2. ASHWORTH C. T., ERDMANN R. R., ARNOLD B. S. — Age changes in the renal basement membrane in rats, *Am. J. Pathol.*, 1960, 36, 165.
3. BEIRNE G. J., WAGNILD J. P., ZIMMERMANN S. W. și colab. — Idiopathic crescentic glomerulonephritis, *Medicine*, 1977, 56, 349.
4. BENNETT W. M., NUTHER R. S., PARKER R. A. — Drug therapy in renal failure — dosing guidelines for adults, *Ann. Intern. Med.*, 1980, 93, 62, 286.
5. BERG B. N. — Spontaneous nephrosis with proteinuria, hyperglobinemia and hypercholesteremia in the rat, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1965, 119, 417.
6. BOLTON W. K., BENTON F. A., MACLAY J. G. și colab. — Spontaneous glomerular sclerosis in aging Sprague Dawley rats. I. Lesion associated with mesangial IgM deposits, *Am. J. Pathol.*, 1976, 85, 277.
7. BOLTON W. K., CAUSER W. G. — Intravenous pulse methylprednisolone therapy of acute crescentic progressive glomerulonephritis, *Am. J. Med.*, 1979, 66, 495.
8. BOLTON W. K., STURGILL B. C. — Spontaneous glomerular sclerosis in aging Sprague Dawley rats. II. Ultrastructural studies. *Am. J. Pathol.*, 1980, 98, 339.
9. BOLTON W. K., WESTERVELT F. B., STURGILL B. C. — Nephrotic syndrome and local glomerular sclerosis in aging man, *Nephron*, 1978, 20, 307.
10. BOSWELL D., ENKOYAN G. — Acute glomerulonephritis in the aged, *Geriatrics*, 1968, 23, 73.
11. BRANDFONBRENER M., LANDOWNS M., SHOCK N. W. — Changes in cardiac output with aging, *Circulation*, 1955, 12, 557.
12. BRENNER B. M., RECTOR F. C. — The kidney. 2nd ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1981.
13. BRIANT R. H. — Drug treatment in the elderly — problems and prescribing rules, *Drugs*, 1977, 13, 225.
14. BUTTERFIELD W. J., KEAN H., WHECHELOW M. — Renal glucose threshold variations with age, *Br. Med. J.*, 1967, 4. 505.

41. LJUNGQVIST A., LAGERGGEN C. — Normal intrarenal arterial pattern in adult and aging human kidney, *J. Anat.*, 1962, 96, 285.

42. MALUCHE H. H., RITZ E., LANGE H. P. şi colab. — Bone histology in incipient renal failure, *Kidney Int.*, 1976, 9, 355.

43. MONTOLIU J., DARNELL A., TORRAS A. şi colab. — Acute and rapidly progressive form of glomerulonephritis in the elderly, *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1981, 29, 108.

44. MOORTHY A. V. — Minimal change naphrotic syndrome — a benign cause of proteinuria in the elderly adult, *Am. J. Med. Sci.*, 1978, 275, 65.

45. MOORTHY A. V., ZIMMERMANN S. W. — Renal disease in the elderly: clinicopathologic analysis of renal disease in 115 elderly patients, *Clin. Nephrol.*, 1980, 14, 233.

46. MORRIN P. A. F., HINGLAIS N., NABARRA B. şi colab. — Rapidly progressive glomerulonephritis: A clinical and pathologic study, *Am. J. Med.*, 1978, 65, 446.

47. NESSON R., ROBINS S. L. — Glomerulonephritis in older age groups, *Arch. Intern. Med.*, 1960, 105, 47.

48. O'NEIL W. M., JR., ETHERIDGE W. B., BLOOMER A. — High dose corticosteroids — their use in treating idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis, *Arch. Intern. Med.*, 1979, 139, 514.

49. O'NEIL S., WALKER F., O'DWYER W. F. — Minimal change nephritis — a treatable cause of nephrotic syndrome in the elderly, *Irish Med. J.*, 1981, 74, 200.

50. OUSLANDER J. G. — Drug therapy in the elderly, *Ann. Intern. Med.*, 1981, 95, 711.

51. PAPPER S. — The effects of age in reducing renal functions, *Geriatrics*, 1973, 28, 83.

52. POTVLIEGE P. R., DeROY G., DUPUIS F. — Necropsy study of glomerulonephritis in the elderly, *J. Clin. Pathol.*, 1975, 28, 891.

53. RASMUSSEN H. H., IBELS L. S. — Acute renal failure: Multivariate analysis of causes and risk factors, *Am. J. med.*, 1982, 73, 211.

54. REDDY J., BAILEY R. R. — Cefoxitin-associated renal failure, *New Zeal. Med. J.*, 1981, 93, 337.

54 a. RIEHLE R. A. jr., VAUGHAN DARRACOTT E. jr. — Genitourinary Disease in the Elderly, *The med. Clin. of N. Amer.*, 1980, p. 67/2, 445.

55. ROBERTSON C. E., FORD M. J., VAN SOMEREN V. şi colab. — Mefenamic acid nephropathy, *Lancet*, 1980, 2, 232.

56. ROSEN H. — Renal disease in the elderly, *Med. Clin. North. Am.*, 1976, 60, 1105—1119.

57. ROWE J. W. — Aging and renal function, *Ann. Rev. Gerontol. Geriatrics*, 1980, 1, 161.

58. ROWE J. W., ANDRES R. A., TOBIN F. D. şi colab. — The effect of age on creatinine clearance in man: A cross sectional and longitudinal study, *J. Gerontol.*, 1976, 31, 155.

59. ROWE J. W., ANDRES R., TOBIN J. D. şi colab. — Age-adjusted normal standard for creatinine clearance in man. *Ann. Intern. Med.*, 1976, 84, 567.

60. ROWE P. G., CAMERON J. S., TURNER D. R. şi colab. — Membranous nephropathy, *Quart. J. Med.*, 1975, 44, 207.

61. ROXA D. M. — Toxic nephropathy due to drug. *Ration Ther.*, 1975, 9, 1.

62. SAMIY A. H., FIELDS R. A., MERRILL J. P. — Acute glomerulonephritis in elderly patients, *Ann. Intern. Med.*, 1961, 54, 603.

63. SAPIR D., YARDLEY J. H., WALKER G. W. — Acute glomerulonephritis in older patients, Johns Hopkins Med. J., 1968, 123, 145.

64. SHAPIRO W. B., PORUSH J. G., KAHN A. — Medical renal disease in the aged. In Reichel and Wilkins Company, 1978, p. 199.

65. SOLOMON P. — The effects of age in reducing renal functions, *Geriatrics*, 1973, 28, 5.

66. SORENSON F. — Quantitative studies of the renal corpuscle, *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 1977, 85, 356.

67. STILMANT M. M., BOTTON W. E., STURGIL B. C. şi colab. — Crescentic glomerulonephritis without immune deposits, Clinicopathologic features, *Kidney Int.*, 1979, 15, 184.

68. STRILAR E. G., NAGLA R. B., KOHNEN P. N. şi colab. — Response to unilateral nephrectomy in old rats, *Arch. Pathol.*, 1969, 87, 439.

30

RINICHIUL ŞI MEDICAMENTELE

În contextul general al interrelaţiei dintre medicament şi organism, rinichiul, prin particularităţile sale morfofuncţionale, intervine:

a) în excreţia, distribuţia şi metabolismul medicamentului;

b) ca organ ţintă al efectelor adverse medicamentoase.

În timp ce primul aspect permite abordarea raţională a posologiei în insuficienţa renală, al doilea delimitează cadrul nefropatiei medicamentoase.

ROLUL RINICHIULUI ÎN FARMACOCINETICĂ

Pentru ca efectul farmacodinamic al unui medicament să se manifeste, este necesară realizarea unei anumite concentraţii a drogului la nivelul receptorilor tisulari. Obţinerea acestei concentraţii este dependentă de: absorbţia, distribuţia, metabolismul şi excreţia medicamentului respectiv.

Absorbţia. Absorbţia de la nivelul tractului digestiv sau de la locul de injectare (i.m., s.c.) este modificată în cursul insuficienţei renale cronice (IRC).

Principalii factori care limitează utilizarea căii digestive în cursul IRC sînt greaţa, vărsăturile, accelerarea tranzitului intestinal, modificarea pH-ului acid gastric (prin amoniacul rezultat din acţiunea ureazelor gastrice asupra ureei secretate în cantităţi mari de glandele salivare ale bolnavilor uremici), edemul sau leziunile intestinale care însoţesc insuficienţa renală.

În plus, acestor bolnavi li se administrează frecvent pe cale orală săruri de calciu, preparate conţinînd fier sau aluminiu, răşini schimbătoare de ioni, preparate ce pot forma cu alte medicamente complexe puţin solubile, greu resorbabile, rezultatul fiind o reducere semnificativă a absorbţiei intestinale.

Cu excepţia sărurilor de fier nu există date care să cuantifice absorbţia digestivă a medicamentelor în IRC.

În cazul administrării i.m. sau s.c., edemul, vasoconstricţia — întîlnite frecvent în insuficienţa renală — pot întîrzia absorbţia. Cînd se foloseşte calea i.v. sau în cazul unor doze mari, trebuie luate în consideraţie volumele lichidiene și cantitățile de electroliți administrate odată cu medicamentul, care pot deplasa echilibrul hidroelectrolitic fragil al bolnavilor uremici.

În tabelul 30.1 este reprezentat ca exemplu aportul de electroliți al unora dintre antibioticele uzuale.

Tabelul 30.1

Conținutul în electroliți al unora dintre antibioticele uzuale

Medicamentul	Conținut în electroliți
Ampicilină	3,0 mEq Na^+/g
Carbenicilină	4,7 mEq Na^+/g
Cefalotin	2,5 mEq Na^+/g
Meticilină	2,1 mEq Na^+/g
Oxacilină	2,4 mEq Na^+/g
Penicilină G	1,7 mEq $Na^+/1\,000\,000$ u 1,7 mEq $K^+/1\,000\,000$ u

Distribuția medicamentelor. Distribuția unui medicament în organismul uman se apreciază prin volumul de distribuție (V_d), determinat prin raportul dintre cantitatea totală de medicament din organism (Q_M) și concentrația sa în sînge (C_M).

$$V_d = \frac{Q_M}{C_M} \tag{1}$$

V_d reprezintă un concept matematic necorespunzînd în mod obligatoriu unui compartiment anatomic definit. El desemnează cantitatea de medicament care trebuie administrată pentru a se obține o anumită concentrație sanguină.

În cursul insuficienței renale, V_d se modifică prin scăderea legării de proteinele plasmatice și/sau prin alterarea anatomiei compartimentelor lichidiene.

a) *Modificarea legării de proteine a medicamentelor.* Numeroase studii demonstrează scăderea legării drogurilor de proteinele plasmatice în cursul IRC. Ipotezele emise pentru a explica acest fenomen sînt:

— scăderea proteinemiei, expresie a tulburărilor metabolice din uremie;

— alterarea configurației sterice a situsurilor de legare a proteinelor, consecință a dezechilibrelor hidroelectrolitice;

— deplasarea medicamentelor de pe situsurile de combinare prin molecule retenționate în cursul insuficienței renale.

Scăderea fracției legate este mai pronunțată pentru medicamentele acide (sulfamide, peniciline, salicilați, fenilbutazonă, furosemid, barbiturice); cele bazice sînt influențate într-o măsură mai mică (numai diazepamul, morfina, triamterenul au legare scăzută).

Tabelul 30.2

Medicamente cu legare scăzută de proteinele plasmatice, demonstrată în insuficienţa renală

Barbiturice	Fenitoin
Benzil-penicilina	Furosemid
Clofibrat	Morfină (+)
Diazepam (+)	Salicilaţi
Diazoxid	Sulfamide
Digoxin (+)	Triamteren (+)
Dicloxacilină	Tiroxină
Fenilbutazonă	Warfarină

(+) — medicamente bazice

Ca urmare a reducerii legării de proteinele plasmatice, fracţia liberă a medicamentelor amintite creşte. Principalele consecinţe ale acestei modificări sînt:

a) mărimea V_d; cu alte cuvinte, la doze analoge concentraţiile serice ale medicamentelor respective sînt mai mici în IR decît la normali;

b) acţiune mai rapidă şi mai intensă;

c) *clearance* metabolic mai mare.

Rezultatele proceselor amintite sînt greu de apreciat clinic într-un caz anumit, deoarece creşterea fracţiei libere tinde să crească acţiunea farmacodinamică a medicamentului, în timp ce expansiunea V_d şi accelerarea metabolizării tind să o reducă. În plus, metodele uzuale de dozare nu fac diferenţă între fracţia liberă şi cea legată. Trebuie reţinut că prin administrarea unor doze mari de medicamente la intervale mai lungi de timp — metodă folosită deseori pentru adaptarea terapiei la gradul IR — apare riscul unor concentraţii libere apropiate de cele toxice, nedecelabile prin mijloacele curente de dozare.

b) *Modificarea compartimentelor lichidiene.* Bolile renale se însoţesc frecvent de dezechilibre hidroelectrolitice ce duc la modificări importante ale compartimentelor lichidiene (deshidratări, hiperhidratări simple sau complexe). V_d şi nivelul seric al medicamentelor, îndeosebi al acelora hidrosolubile, vor fi influenţate în mod implicit (creşterea V_d şi reducerea nivelului seric în hiperhidratări extracelulare; reducerea V_d şi creşterea concentraţiei serice în deshidratări extracelulare).

La alterarea distribuţiei medicamentelor observată la bolnavii cu insuficienţă renală mai participă şi creşterea permeabilităţii membranelor biologice (hematoencefalică şi placentară). Permeabilitatea crescută a membranei hematoencefalice la bolnavii uremici explică de altfel sensibilitatea lor faţă de medicamente cu acţiune nervos centrală.

Metabolismul medicamentelor în IRC. Cele mai multe din medicamente sînt metabolizate hepatic în două etape:

a) oxidare, reducere, hidroliză la nivelul reticulului endoplasmatic neted (hepatocitar) sub acţiunea unor enzime specifice (faza I);

b) conjugare (metilare, acetilare, glicuronoconjugare, sulfoconjugare) în citoplasma hepatocitului (faza II); (fig. 30.1).

În urma acestor reacţii rezultă metaboliţi cu un grad crescut de hidrosolubilitate, unii cu proprietăţi farmacodinamice intrinseci, care se elimină pe cale renală sau biliară. O parte a lor poate reveni în circulaţie.

În insuficienţa renală cronică se instalează tulburări ale activităţii diferitelor sisteme enzimatice, inclusiv cele hepatocitare. De aceea, pot apărea şi perturbări ale metabolismului medicamentelor.

$$\text{Medicament} \xrightarrow[\text{Enzime}]{\text{Faza I}} \text{Metaboliţi} \xrightarrow[\text{Enzime}]{\text{Faza II}} \text{Metaboliţi conjugaţi}$$

(— oxidaze
— reductaze
— hidrolaze)

(— glico-
sulfo-
conjugaze)

Fig. 30.1. Schema metabolizării medicamentelor.

Reacţiile de oxidare sînt în general puţin modificate la bolnavii cu insuficienţă renală cronică. Exemple de medicamente metabolizate în acest mod sînt: chinidina, difenilhidantoina, fenacetina, fenobarbitalul, lidocaina, meperidina, propranololul, tolbutamidul. Nici. xantinoxidaza nu este deprimată funcţional şi, ca atare, nici metabolismul teofilinei, cafeinei, 6-MP nu va avea de suferit.

Aparent paradoxal, metabolizarea pe cale oxidativă este accelerată pentru unele din medicamentele amintite (propranolol, difenilhidantoină). Explicaţia acestui fenomen ţine fie de modificări farmacocinetice (creşterea V_d şi a fracţiei libere, ceea ce implică o accesibilitate metabolică superioară), fie de rolul de inductor enzimatic al unor produşi retenţionaţi din cauza IR.

Reacţiile de reducere sînt încetinite (cel mai curent exemplu este cel al hidrocortizonului, a cărui reducere în tetrahidrocortizon este diminuată şi, în consecinţă, durata sa de viaţă este alungită).

Reacţiile de hidroliză se adresează unor polipeptide (de exemplu, insulina), unor esteri, anestezicelor locale. De obicei, aceste reacţii au loc în plasmă (esteraze plasmatice, de exemplu, pseudocolinesteraza) sau la nivelul unor ţesuturi. Activitatea enzimelor hidrolitice este deprimată în IRC. Ca urmare, metabolismul unor medicamente din aceste clase este diminuat (cefalotină, insulină, succinilcolină, procainamidă).

Dintre *relaţiile de conjugare*, cele de acetilare sînt încetinite, interesînd metabolismul hidralazinei, izoniazidei (numai în cazul acetilatorilor lenţi, genetic determinaţi), PAS, sulfamidelor. Reacţiile de glicuronoconjugare interesînd metabolizarea acetaminofenului, cloramfenicolului, indometacinei, tiroxinei, cele de sulfoconjugare şi de glicuronoconjugare nu sînt afectate (tabelul 30.3).

Unele date sugerează o complementaritate funcţională hepatorenală în ceea ce priveşte metabolizarea şi excreţia medicamentelor, fenomen mai evident în cursul IRC. Metabolizarea hepatică a medicamentelor le transformă în produşi polari, hidrosolubili, ce pot fi excretaţi mai uşor pe cale renală, dar şi pe cale biliară. Unele din medicamente cunosc o eliminare vicariantă, cu preponderenţă hepatică sau renală, dependentă de integri-

Tabelul 30.3

Modificarea metabolizării unor medicamente în IRC
(după W. M. Bennett, 1978)

Reacția	Medicamentul	Modificare
Oxidare	Chinidină	N
	Difenilhidantoină	↑
	Fenacetină	N
	Fenobarbital	N
	Lidocaină	N
	Meperidină	N
	Propranolol	↑
	Tolbutamid	N
Reducere	Hidrocortizon	↓
Hidroliză	Cefalotin	↓
	Insulină	↓
	Procainamidă	↓
	Succinilcolină	↓
Conjugare:		
1. Glicuronoconjugare	Indometacină	N
	Cloramfenicol	N
	T₃, T₄	N
	Acetaminofen	N
2. Glicinoconjugare	Salicilați	N
3. Acetilare	Hidralazină	N/↓ } acetilatori lenți, genetic determinați
	IHN	N/↓
	PAS	↓
	Sulfamide	↓

tatea funcțională a organelor respective (de exemplu, colchicina, unele peniciline). În același timp, modificări farmacocinetice sau inducția enzimatică din IRC cresc viteza unora dintre reacțiile enzimatice de la nivelul ficatului, favorizînd eliminarea medicamentelor pe această cale, în mod compensator. Consecința clinică a acestor observații constă în necesitatea adaptării posologiei nu numai în raport cu gradul IR, dar și cu starea funcțională hepatică.

Excreția medicamentelor în insuficiența renală. Eliminarea medicamentelor și/sau a metaboliților lor se realizează îndeosebi pe cale renală sau biliară, dependent de: cantitatea totală de medicament, caracterele fizico-chimice ale acestuia (lipo- sau hidrosolubilitate), V_d, starea funcțională hepatorenală. Amplitudinea epurării se exprimă prin timpul de înjumătățire a concentrației plasmatice, $T_{1/2}$. În condiții de echilibru metabolic:

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{K} \qquad (2)$$

în care K este o constantă ce înglobează parametrii anterior amintiţi. Valoarea constantei K este influenţată mai ales de V_d şi de mărimea excreţiei renale (K_R), respectiv hepatice (K_H). Înlocuind în (2) se obţine:

$$T_{1/2} = \ln \frac{V_d}{K_R + K_H} \tag{3}$$

sau

$$T_{1/2} = 0{,}693 \frac{V_d}{K_R + K_H} \tag{4}$$

Importanţa V_d şi K_H a fost prezentată anterior.

Excreţia renală a medicamentelor urmează aceleaşi etape cu formarea urinei: filtrare glomerulară, secreţia tubulară, retroresorbţie tubulară, retrodifuzie tubulară.

a) *Filtrarea glomerulară* este un mijloc semnificativ de eliminare doar pentru medicamentele nelegate de proteinele plasmatice. Excreţia pe această cale depinde direct proporţional de valoarea filtratului glomerular şi de concentraţia plasmatică a medicamentului, neexistînd deosebire între formele polare şi cele nepolare. Numai un număr mic de medicamente se excretă exclusiv prin filtrare glomerulară.

Filtratul glomerular poate fi folosit ca indicator al excreţiei globale a medicamentelor pe cale renală, deoarece el scade în general paralel cu fluxul sanguin renal iar intervenţia mecanismelor tubulare de eliminare este dependentă şi de fluxul sanguin renal (fig. 30.2). Din figură apare ca necesară reducerea dozelor de medicamente atunci cînd filtratul glomerular se situează în jur de 40—30 ml/min.

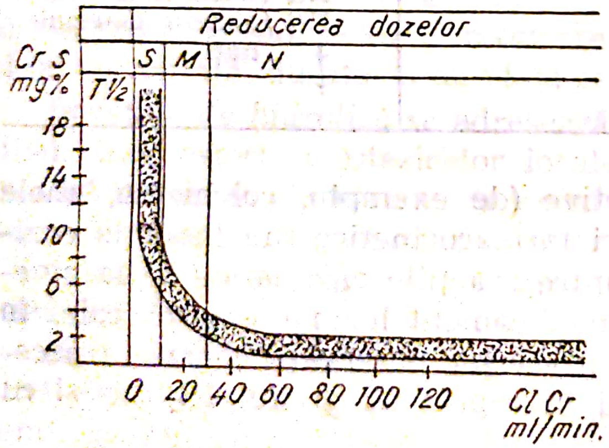


Fig. 30.2. Raportul dintre filtratul glomerular şi excreţia medicamentelor (după P. F. Martini şi colab., *Minerva med.*, 1979, 70):
S — sever; *M* — moderat; *N* — normal.

Cînd pentru cunoaşterea filtratului renal nu se poate determina *clearance*-ul la creatinină, acesta poate fi calculat cu aproximaţie după formula lui Lockroft şi Gault:

$$Cl_{Cr} = \frac{(140 - \text{vîrsta}) \times \text{greutatea corpului (kg)}}{72 \times \text{Creatinina serică (mg/100 ml)}}$$

b) *Secreţia tubulară;* nefrocitele, îndeosebi cele din tubul contort proximal, au posibilitatea de a excreta activ unele medicamente prin sisteme de transport relativ specifice. În acest mod se pot elimina și medicamentele legate de proteinele plasmatice (spre deosebire de filtratul glomerular). Mecanismele de transport tubulare au însă o capacitate limitată de secreție intratubulară (transport maxim); ele pot acționa bidirecțional.

Sînt descrise două sisteme principale de transport: unul pentru medicamentele acide (sistemul „hipurat“) și altul pentru medicamentele bazice. Între diferite medicamente poate apărea competiție pentru eliminarea printr-unul dintre cele două sisteme, fenomen care poate fi utilizat în scop terapeutic (este clasic exemplul probenecidului, inhibitor al căii hipurat, a cărui administrare permite atingerea unor niveluri sanguine înalte pentru peniciline și alte substanțe eliminate prin acest sistem) (tabelul 30.4).

Tabelul 30.4

Medicamente eliminate prin secreție activă tubulară proximală

Sistem acid	Sistem bazic
Acetazolamidă	Chinidină
Acid etacrinic	Dopamină
Cefalosporine	Histamină
Fenilbutazonă	Izoproterenol
Furosemid	Morfină
Hidroclorotiazidă	Pempidină
Metaboliți conjugați (glucuronați, hipurați, eteri sulfurici)	Procaină
Metotrexat	Tiamină
PAH	Tolazolină
Peniciline	Tetraetilamoniu
Probenecid	
Salicilați	
Spironolactonă	
Sulfamide	

Un alt exemplu al acestui tip de interacțiune este reprezentat de reducerea excreției metotrexatului în prezența salicilaților.

Secreția tubulară diminuează progresiv în insuficiența renală, ceea ce implică acumularea medicamentelor sau a metaboliților lor, rezultînd niveluri serice crescute.

c) *Retroresorbția tubulară* influențează mai puțin excreția medicamentelor. Unii ioni (Br^+, F^+, Li^{2+}) sînt eliminați cu filtratul glomerular și ulterior resorbiți la nivelul tubului contort proximal, concentrația lor serică depinzînd critic de cantitatea retrosorbită. Deshidratarea și scăderea capitalului sodic tind să le crească nivelul seric tocmai prin mărimea retroresorbției.

d) *Retrodifuzia tubulară* depinde de gradul de polaritate a moleculei (retrodifuzează substanțele neionizate, nepolare) și de gradientul transluminal. Majoritatea medicamentelor sînt acizi slabi, respectiv baze slabe. Disocierea, și deci polaritatea moleculei lor, va fi dictată de pH-ul urinar: cu cît pH-ul urinar va fi mai îndepărtat de pH-ul substanței respective, cu atît disocierea va fi mai mare. Cu alte cuvinte, o substanță slab acidă este cu atît mai disociată, cu cît pH-ul urinar este mai alcalin și în consecință retrodifuzia ei va fi mai mică iar excreția mai eficientă. Acest mecanism, cunoscut mai de mult timp, se folosește în tratarea unor intoxicații acute (alcalinizarea urinelor în intoxicația barbiturică). Utilă în acest scop este cunoașterea pH-ului medicamentelor care au retrodifuzie tubulară semnificativă (tabelul 30.5).

Tabelul 30.5

Medicamente cu retrodifuzie tubulară semnificativă

Slab acide	Slab bazice
Acetazolamida	Antidepresive triciclice
Acid nalidixic	Chinina/Chinidina
Clorotiazida	Clorochina
Fenilbutazona	Efedrina
Fenobarbital	Fenfluramina
Metotrexat	Fenotiazine
Nitrofurantoin	Izoproterenol
PAS	Mexiletin
Peniciline	Opiacee
Probenecid	Procainamida
Salicilați	Propranolol
Sulfamide	Tolazolin
	Trimetoprim

Gradientul de concentrație crescînd de-a lungul nefronului, la nivelul tubului contort distal se realizează condiții propice retrodifuziei, mai ales că tot aici apare și modificarea pH-ului urinar. Mărirea diurezei, prin scăderea concentrației urinare poate reduce și retrodifuzia, determinînd o excreție crescută. Toxicitatea unor medicamente este mai mare în condiții de deshidratare, deoarece gradientul de concentrație transluminal se mărește, antrenînd o sporire a retrodifuziei și, în consecință, nivelurile serice și intranefrocitare vor fi mai înalte, mai apropiate de cele toxice.

În tabelul 30.6 sînt prezentate cîteva din medicamentele uzuale cu excreție preponderent renală, cu potențial mare de acumulare la bolnavi cu insuficiență renală, de unde necesitatea reducerii dozelor sau chiar a evitării folosirii lor cînd funcția renală este deficitară.

Din biotransformarea medicamentelor pot rezulta metaboliți, unii farmacologic activi, avînd cale de eliminare principală rinichiul. Chiar pen-

Tabelul 30.6

Medicamente uzuale cu excreția preponderent renală
(după M. M. Reidenberg, 1977)

Anticolinergice cuaternare de amoniu
Barbital
Carbenicilină
Cicloserină
Clorpropamidă
Colistină
Digoxină
Etambutol
Fenformin
Fenobarbital
Gentamicină
Kanamicină
Metildopa
Metotrexat
Neomicină
Procainamidă
Streptomicină
Sulfinpirazonă
Tetraciclină
Tobramicină
Vancomicină

tru cei care au şi alte posibilităţi, non-renale, de eliminare, există pericolul cumulării în insuficienţa renală, rezultînd fie potenţarea efectului farmacologic, fie efecte toxice.

În tabelul 30.7 sînt redate exemple de medicamente avînd metaboliţi cu acţiune semnificativă în IRC.

Tabelul 30.7

Medicamente cu metaboliţi activi retenţionaţi în IRC

Medicament	Metabolit	Efect
Alopurinol	Oxipurinol	— potenţarea acţiunii hipouricemiante; — efecte adverse digestive accentuate; — hepatotoxicitate
Clofibrat	Ac. clorfenoxi-izobutiric	— potenţarea acţiunii hipolipemiante; — miozită
Clorpropamida	2-hidroxi-clor-propamida	— hipoglicemie persistentă
Fenacetina	Acetaminofen	— acţiune nefrotoxică; — efect analgezic slab
Meperidina	Normeperidina	— potenţarea acţiunii (inclusiv depresia centrului respirator); — acţiune convulsivantă
Metildopa	Metildopa-O-sulfat	— potenţarea efectului antihipertensiv; — somnolenţă, confuzie, impotenţă sexuală
Nitrofuran	?	— polinevrită toxică
Nitroprusiat	Tiocianat	— greaţă, vărsături, mioclonii, convulsii, dezorientare, psihoze;
Procainamida	N-acetil-procainamida	— risc crescut de erupţii cutanate grave; — sedare excesivă, confuzie
Propranolol	4-OH-propranolol Metaboliţi glucurono-conjugaţi	— potenţarea efectului prin hidroliză a metaboliţilor şi refacerea moleculei originale
Rifampicină	Dezacetilrifampicină	— potenţarea acţiunii tuberculostatice — potenţarea reacţiilor alergice
Sulfamide	Metaboliţi acetilaţi	— potenţarea efectelor adverse, digestive şi alergice; — metaboliţi lipsiţi de acţiune bacteriostatică.

În cursul insuficienței renale cronice, există așadar modificări importante ale majorității etapelor de biotransformare și/sau de excreție a medicamentelor. În afară de aceasta, medicamentele sau metaboliții lor activi, în contextul tulburărilor complexe caracterizînd IRC, pot duce la:

a) agravarea IR, fie prin nefrotoxicitate, fie prin mecanisme diverse — hipotensiune cu scăderea filtratului glomerular (antihipertensivele), dezechilibre hidroelectrolitice (diuretice, soluții de electroliți, vitamina D);

b) agravarea unora dintre manifestările uremiei: accentuarea tulburărilor digestive (antiinflamatorii steroide/nesteroide, terapie marțială), creșterea retenției azotate (tetracicline, corticoizi);

c) potențare reciprocă a efectelor farmacologice sau toxice: reducerea potasiului seric prin glucoză și insulină; calciul potențează efectele toxice ale digitalicelor; potențare reciprocă a neurotoxicității (acid etacrinic respectiv furosemid și aminoglicozide) sau a efectului de bloc neuromuscular, propriu aminoglicozidelor, în prezența psihotropelor sau a miorelaxantelor; deplasare de pe proteinele serice, cu mărirea fracției libere și potențarea efectelor hipoglicemiante sau anticoagulante;

d) actualizarea unor dezechilibre latente: administrarea soluțiilor alcalinizante (THAM, bicarbonați) duce la corijarea acidozei, dar prin aceasta se anulează disocierea crescută a hemoglobinei indusă de acidoză și în caz de anemie necorectată poate apărea criză de dispnee paroxistică; dispariția acidozei scade disocierea calciului, instalîndu-se consecutiv crize tetaniforme; corectarea anemiei se poate însoți de hiperpotasemie, supraîncărcare volemică, creșterea vîscozității și a rezistenței periferice, reducerea producției reziduale de eritropoietină.

POSOLOGIA ÎN INSUFICIENȚA RENALĂ

Orice măsură terapeutică adresîndu-se unui bolnav cu insuficiență renală trebuie supusă unei atente evaluări. Avînd în vedere complexitatea perturbărilor farmacodinamice, este greu de acceptat că pot exista formule general valabile care să cuantifice administrarea medicamentelor în IRC.

La începerea terapiei se va lua în considerare aspectul farmacodinamic specific al IRC. În general, intervalul de timp necesar pentru a se atinge nivelul terapeutic de echilibru este de 3—5 $T_{1/2}$. Deoarece timpul de înjumătățire al multora din medicamente este alungit în IR, nivelul terapeutic optim va fi atins după mai mult timp. Ca urmare, mai ales pentru antibiotice și tonicardiace, este nevoie de o doză de încărcare cel puțin egală cu cea uzuală.

Continuarea tratamentului se face prin două metode:

a) menținerea dozei uzuale, cu mărirea intervalului dintre doze; dezavantajul este că apar variații mari ale concentrațiilor serice (niveluri serice mari, potențial toxice, imediat după administrare, niveluri scăzute înainte de o nouă priză);

b) micșorarea dozei cu menținerea intervalului uzual dintre prize; se realizează astfel niveluri relativ constante, însă concentrația terapeutică se atinge mai tîrziu.

Tabelul 30.8

Indicații de posologie în insuficiența renală cronică pentru unele din medicamentele uzuale

Grupa de medicamente	Doza			Contraindicații
	Redusă	Normală	Crescută	
Antibiotice Chimioterapice	*Cefalosporine (I) *Co-trimoxazol (I) *Etambutol (I) *Gentamicină (I) *Metronidazol (I) Lincomicină (I) Tetracicline (I) *Tobramicina (I)	*Amoxicilină (I) *Ampicilină (I) *Carbenicilină (I) *Clindamicină (D) *Cloramfenicol (D) Cloxacilină (I) Dicloxacilină (I) Doxiciclină (D) Eritromicină (D) *IHN (I) Meticilină (I) Rifampicină (D)		Acid nalidixic Acid oxolinic Colimicină *Kanamicină Mandelat de metenamină *Nitrofurantoin *Streptomicină Polimixina B Vancomicină
Tonicardiace digitalice	Acetildigoxina (D) Digitoxina (D) Digoxina (D)			Strofantina
Antihipertensive	*Diazoxid (D) Guanetidină (I) Hidralazină (I) *Metil-dopa (I) Nitroprusiat de Na (D)	Clonidina (D) Minoxidil (D) Frazosin (D) Propranolol (D)		
Antiaritmice	*Procainamida (I)	*Chinidina (I) Difenilhidantoina Lidocaina (D)		
Diuretice			Furosemid (D)	Antagoniștii aldosteronului Inhibitori ai anhidrazei carbonice Manitol Mercuriale Tiazidice
Anticoagulante		Acenocumarină (D) Heparină (D)		
Analgezice	*Ac. acetilsalicilic (D) Ibuprofen	Indometacina (D) Morfina (D) *Pentazocina (D)		*Acetaminofen Corticoizi (în cură îndelungată) *Fenacetina Fenilbutazona

Tabelul 30.8 (Continuare)

Grupa de medicamente	Doza			Contraindicații
	Redusă	Normală	Crescută	
Psihotrope	*Meprobamat (I) *Fenobarbital (I) Fenotiazine (D) Haloperidol (D)	Amitriptilina (D) *Cloralhidrat Clordiazepoxid (D) Diazepam (D) Imipramina (D)		*Săruri de litiu
Antidiabetice	Insulină (D)	Tolbutamid (D)		Buformin *Clorpropamidă Glibenclamid Fenformin
Antigutoase	Alopurinol (I) Colchicina (I)			Probenecid Sulfinpirazona
Imunodepresive	*Azatioprina Bleomicina (D) *Ciclofosfamidă (I) Metotrexat (D)	Adriamicina (D) Ara-C (D) Clorambucil (D) Vincristina (D)		
Alte medicamente	Atropina (D) Clofibrat (D) Tubocurarina (D)	Scopolamina (D) Succinilcolina (D) Teofilina (D)		*Galamina Săruri de aur sau ale altor metale grele

Legendă:
* = hemodializă eficientă
I = metoda propusă de ajustare a posologiei: mărirea intervalului dintre prize cu menținerea dozelor uzuale
D = reducerea dozei cu menținerea intervalelor uzuale

Alegerea uneia sau alteia dintre metode se face în funcție de comportamentul farmacologic al fiecărui medicament.

În tabelul 30.8 sînt prezentate indicații privind posologia unora dintre medicamentele uzuale la bolnavi cu insuficiență renală cronică, menționîndu-se și metoda propusă de ajustare a administrării (mărirea intervalului, respectiv reducerea dozei pe priză), ca și dializanța.

Antibiotice și chimioterapice. Principala dificultate a tratamentului antiinfecțios în insuficiența renală rezultă din necesitatea de a alege agentul terapeutic în așa fel, încît să satisfacă atît criteriile de sensibilitate (respectiv rezistență) ale germenului, cît și pe acelea impuse de restrîngerea funcției renale: nefrotoxicitate, cumulare, potențare a efectelor secundare sistemice. Se va acorda prioritate criteriilor de sensibilitate ale agentului patogen.

Urmărirea tratamentului va reflecta aceeași dualitate:

a) eficiența terapiei se apreciază îndeosebi prin parametrii bacteriologici (determinarea nivelurilor de eficiență antimicrobiene inhibitorii sau bactericide, hemoculturi, uroculturi);

b) nivelul de toxicitate se apreciază prin monitorizarea concentrației medicamentului sau, mai puțin precis, prin evaluarea atentă a posibilelor efecte adverse renale sau extrarenale.

Datorită particularităților farmacodinamice ale IR, prima doză „de încărcare“ va fi echivalentă cu doza normală, urmînd ca nivelul seric al medicamentului ales să fie adaptat ulterior gradului de insuficiență renală, fie prin micșorarea prizelor, fie prin mărirea intervalului dintre ele.

La bolnavii tratați prin hemodializă sau prin dializă peritoneală, se va ține seama de extracția de antibiotice în dializant, adăugîndu-se prize suplimentare pentru a se putea menține nivelul optim.

În tabelul 30.9 sînt prezentate antibioticele și chimioterapicele indicate în IRC.

În cazul unor situații clinice deosebite (germeni rezistenți, infecții de gravitate mare) se pot folosi, cu precauțiile inerente (doze adaptate gradului de insuficiență renală) și alte medicamente antiinfecțioase (tabelul 30.10).

Penicilinele se pot administra în siguranță chiar în cazul insuficienței renale avansate, deoarece eliminarea scăzută pe cale urinară se compensează prin creșterea excreției hepatice. Sînt necesare reduceri ale dozelor pentru: *Carbenicilină* (reducerea trebuie practicată de la un F.G. mai mic de 30 ml/min.—2—4 g la 6—12 ore interval, iar cînd F.G. este sub 10 ml/min.—2 g la 12 ore). *Ampicilină* (la un F.G. sub 15—25 ml/min. se administrează 5—20 mg/kg/zi repartizate în prize egale la 6—12 ore interval) și *Penicilina G* (cînd F.G. este sub 10 ml/min. se recomandă jumătate din doza obișnuită la un interval de 8—12 ore). Cloxacilina, Dicloxacilina, Oxacilina și Nafticilina se pot administra în doze normale, excreția hepatică fiind preponderentă în cazul lor.

La bolnavii dializați sînt necesare doze suplimentare după ședința de dializă pentru Penicilina G și pentru Ampicilină. În dializa peritoneală se obțin niveluri serice adecvate prin adăugare de penicilină în dializat.

Nu se va pierde din vedere cantitatea de Na și K și de apă ce se injectează odată cu antibioticul; aceasta poate deveni semnificativă clinic în cazul dozelor mari (Carbenicilina 4,7 mEq Na^+/g, Ampicilina 3 mEq Na^+/g). Interferența cu procesul de coagulare (alterări calitative ale trombocitelor induse de Carbenicilină sau hipercoagulabilitatea dată de Ampicilină) poate deveni o problemă la bolnavii uremici.

Deși gradul de toxicitate al penicilinelor este redus, trebuie cunoscute: crizele convulsive care apar după dozele mari de Penicilină G, frecvența mai mare a reacțiilor alergice la bolnavii cu IR, unele interesînd direct rinichiul (vasculite, nefropatii glomerulare sau interstițiale cu substrat imun pentru Ampicilină, Oxacilină, Penicilină G). Ampicilina, în doză mare, poate declanșa cristalurie.

Cefalosporinele au un comportament asemănător cu cel al penicilinelor; reducerea dozelor se impune în general de la un filtrat glomerular mai mic de 20 ml/min. Sînt necesare doze suplimentare atît în cazul H.D., cît și în cel al D.P., deoarece nivelul seric scade în ambele situații.

Spre deosebire de peniciline, cefalosporinele au un grad important de nefrotoxicitate, mai evident pentru cefaloridină (care nu trebuie utilizată în IR), mai redus pentru cefalotină și cefazolină. Nefrotoxicitatea se exprimă prin tubulopatie proximală sau nefrită tubulointerstițială acută cu

Tabelul 30.9

Antibiotice şi chimioterapice recomandate în insuficienţa renală cronică

Medicament	Eliminare			Posologie							Observaţii
				Normal		Metoda propusă	IRC				
							Clearance creatinină			Dializanţă	
	Calea principală	$T_{1/2}$ normal (h)	$T_{1/2}$ IRCT (h)	Doza (mg)	Interval (h)		80—50	50—10	<10		
**Cefalosporine*											*nefrotoxicitate, hipersensibilitate
Cefalexina	R	1,9	35—56	500	6	I	—	—	6—12	HD, P	
Cefamandol	R	0,5	9	500	6	I	—	6—9	9	HD, P	
Cefazolin	R	1,2—2,2	18	500	8	I	—	12	24—48	HD, P	
Cefapirin	R, (H)	0,6	2,4	1 000	6	I	—	—	12	HD, P	
**Peniciline*											*hipersensibilitate
Ampicilina	R, (H)	1,5	8—20	1 000	6	I	—	9	12—15	HD	cristalurie, hipercoagulabilitate
Amoxicilina	R	1	7	500	8	I	—	12	16	HD	
Carbenicilina	R, (H)	1,5	10—20	1 000	4	I	—	6—12	12—16	HD	supraîncărcare cu Na, alcaloză, disfuncţii plachetare
Cloxacilina	R	1—1,5	15	500	6	I	—	8	12	HD, P	
Oxacilina	H, (R)	0,5	0,5—1,2	500	6	I	—	—	—	nu	
Penicilina G	R, (H)	0,5	6—20	1×10^6 U.I.	8	I	—	—	8—12	HD	convulsii, mioclonii
Macrolide											
Eritromicina	H	1,2—2,6	4—6	500	6	I	—	—	—	nu	hepatotoxicitate
Oleandomicina											
Spiramicina											
Lincomicina	H, (R)	4—5	10	500	6	I	—	12	24	nu	enterocolită, hipersensibilitate
Tetracicline											
Doxiciclina	H	15—25	15—35	100	24	I	—	—	—	nu	

Tetracicline Doxiciclina	H	15—25	[illegible]	[illegible]00	24	I	—	—	—	*nu*	
Antituberculoase											
Izoniazida	H, (R)	5—4	4	250	8	I	—	—	—	HD, P	polinevrită, hepatotoxicitate, acidoză
Etambutol	R	4	8	1 500	24	I	—	24—36	48	HD	polinevrită, tulburări de percepţie a culorilor
Rifampicină	H	2—5	2—5	600	24	I	—	—	—	nu	hepatotoxic, rar nefrotoxic
Alte medicamente											
Trimetoprim	R	10—15	24	160	12	I	—	18	24	HD	leucopenie, hipersensibilitate
Sulfometoxazon	R	9—11	20—50	800	6	I	—	18	24	HD	aplazie medulară
Cloramfenicol	H	2,5	3—7	500	6	I	—	—	—	HD	

Legenda: R = calea predominantă de eliminare renală
(R) = calea secundară de eliminare renală
H = calea predominantă de eliminare hepatică
(H) = calea secundară de eliminare hepatică
$T_{1/2}$ = timp de înjumătăţire a concentraţiei plasmatice, exprimat în ore (h), la normal (N) şi în insuficienţa renală terminală (IRCT)
Doza = cantitatea de medicament (în mg) pentru o priză
Interval = intervalul de timp (exprimat în ore) dintre două prize consecutive

I = ajustarea dozei prin mărirea intervalului dintre două prize consecutive
D = ajustarea dozei prin micşorarea prizei cu menţinerea intervalului uzual între prize
HD = dializanţă semnificativă în cazul hemodializei
P = dializanţă semnificativă în cazul dializei peritoneale

Tabelul 30.10

Antibiotice și chimioterapice care pot fi folosite de necesitate în insuficiența renală cronică

Medicament	Eliminare			Posologie							Observații
	Calea principală	$T_{1/2}$ normal (h)	$T_{1/2}$ IRCT (h)	Normal			IRC				
				Doza (mg)	Interval (h)	Metoda propusă	*Clearance* creatinină			Dializanță	
							80—50	50—10	< 10		
*Aminoglicozide**											*nefro- și ototoxice
Gentamicină	R	2	24—48	60	8	I	8—12	12—24	24—48	HD, P	
Kanamicină	R	3—4	27—36	500	8—12	I	24	24—72	72—96	HD, P	
Streptomicină	R	2,5	100—110	500	12	I	24	24—72	72—96	HD	
Tobramicină	R	2	?	75	8	I	8—12	12—24	24—48	HD, P	
*Polimixine**											*nefrotoxice, ototoxice
Colistin	R	1,5—2	?	80	12	I	24	26—72	72—96	P	
Polimixina B	R	5—10	?	50	8	I	24	36—48	48—96	HD? P?	
Antifungice											
Amfotericina B	extrarenal	24	40	60	24	I	—	—	36	nu	nefrotoxică, ineficace în infecțiile parenchimului renal, anemie
5-Fluorocitozina	R	3—6	70	1 000	6	I	—	12—24	24—48	HD, P	mielodepresie hepatotoxicitate
Alte medicamente											
Vancomicina	R	6—8	240		24	I	24—72	72—240	240—300	nu	oto-, nefrotoxică, tromboflebite
Metronidazol	R (H)	6—14	?		8	I	8	12	24	HD, P	

IRA, este dependentă de doză şi mai accentuată în IR sau în caz de administrare concomitentă de diuretice şi aminoglicozide.

Administrarea de cefalosporine, în special cele ce conţin nucleul N-metil-tio-tetrazol, la bolnavii cu insuficienţă renală a determinat uneori manifestări hemoragice, datorită unei tulburări de coagulare ce are la bază o alterare a metabolismului hepatic al vitaminei K.

Aminoglicozidele se excretă aproape exclusiv pe cale renală şi, în consecinţă, odată cu progresia insuficienţei renale, nivelurile lor serice tind spre domeniul de toxicitate. Reducerea dozelor devine necesară de la scăderea filtratului glomerular sub 80 ml/min. Excreţia prin dializat este semnificativă (atît în H.D. cît şi în D.P.) şi de aceea sînt necesare prize suplimentare după şedinţele de dializă.

Principalele riscuri ale tratamentului cu aminoglicozide sînt nefrotoxicitatea (nefrită tubulointerstiţială acută cu IRA) şi neurotoxicitatea (surditate de percepţie ireversibilă, bloc neuromuscular).

Sulfamidele sînt puţin recomandate în IR din cauza potenţialului nefrotoxic (cristalurie cu obstrucţie tubulară, toxicitate directă asupra nefrocitelor, nefropatii glomerulare sau interstiţiale acute cu substrat imun). Dealtfel, în prezent există suficiente alte mijloace terapeutice antiinfecţioase care să le înlocuiască.

Se utilizează mult asocierea de sulfometoxazonă cu trimetroprim (Cotrimoxazol), cu reducerea dozelor începînd de la un F.G. de 50 ml/min. (se va administra 75% din doza obişnuită). La un F.G. sub 10 ml/min. se va da 50% din doza normală. Ambele componente sînt dializabile (prin hemodializă), de aceea bolnavilor dializaţi li se vor administra doza suplimentare. Cotrimoxazolul poate fi utilizat în tratamentul infecţiilor urinare chiar la bolnavi cu insuficienţă renală, dar se va avea în vedere riscul crescut de leucopenie datorat trimetoprimului.

Tetraciclinele. Din această grupă poate fi folosită fără restricţii doar Doxiciclina. Celelalte tetracicline prezintă efect antianabolic accentuat, determinînd agravarea retenţiei azotate; în plus, pot induce pierderi urinare crescute de sodiu şi apă, sînt hepato- şi nefrotoxice.

Doxiciclina se administrează în dozele uzuale şi deoarece nu dializează, nu sînt necesare modificări ale posologiei nici în această situaţie.

Macrolidele au metabolizare şi excreţie hepatică, de aceea timpul lor de înjumătăţire nu este semnificativ modificat de insuficienţa renală. Numai *Lincomicina* necesită o adaptare de doză, atunci cînd F.G. scade sub 15 ml/min. (se administrează jumătate din doza obişnuită la 12 ore interval). Nu au extracţie prin dializă.

Deşi reacţiile adverse sînt rare pentru această grupă, trebuie menţionată hepatotoxicitatea şi riscul de enterocolită, mai mare în caz de IR.

Antibiotice şi chimioterapice antituberculoase. Dintre medicamentele antituberculoase pot fi folosite fără restricţii Izoniazida şi Rifampicina, ele avînd metabolizare hepatică şi excreţie predominant biliară. Etambutolul se elimină în cea mai mare parte (80%) pe cale renală netransformat şi ca atare se poate cumula, rezultînd niveluri toxice. De aceea, se indică reducerea dozelor paralel cu progresia insuficienţei renale: pentru un *clearance* la creatinină de 50—20 ml/min. doza va fi de 15—25 mg/kg/zi; la un *clearance* de creatinină de 20—10 ml/min., doza se va reduce la 15—7,5 mg/kg/zi, iar cînd *clearance*-ul este mai mic de 10 ml/min., la 5 mg/kg/zi.

Izoniazida și Etambutolul sînt dializabile semnificativ (sînt necesare doze suplimentare), în timp ce Rifampicina nu dializează.

Trebuie menționate reacțiile adverse curente: tulburări digestive, afectare hepatică, comune pentru toate tuberculostaticele majore, ca și alterarea percepției culorilor prin Etambutol, efectele toxice neurologice (polinevrite, convulsii) ale izoniazidei, posibilitatea de acidoză lactică (doze excesive de izoniazidă), nefritele interstițiale acute cu IRA descrise la Rifampicină.

Pentru celelalte tuberculostatice nu se cunosc date precise de farmacocinetică în IR, din care cauză folosirea lor se va face cu prudență.

Alte antiinfecțioase. Așa-numitele „antiseptice urinare" (Ac. nalidixic, Ac. oxolinic, Mandelatul de metenamină, Nitrofurantoinul), în afară de faptul că sînt ineficiente în insuficiența renală, pot provoca multiple reacții adverse severe (reacții alergice severe și tulburări digestive după ac. nalidixic; polinevrită sau fibroze pulmonare după nitrofurantoin; acidoză metabolică după metenamină). Nu există deci justificări pentru introducerea de astfel de tratamente la bolnavi cu IR.

Cloramfenicolul se metabolizează hepatic și se excretă preponderent pe cale biliară; cu toate acestea, este posibil ca unii din metaboliții săi să fie retenționați în uremie, ceea ce favorizează mielotoxicitatea, deloc neglijabilă, a medicamentului. Folosirea acestui antibiotic se va face doar în condiții speciale.

Tonicardiacele digitalice. Utilizarea digitalicelor, medicament cu raport doză eficientă/doză toxică redus, este deosebit de dificilă în cazul bolnavilor cu insuficiență renală, atît din cauza perturbărilor farmacocinetice, cît și din cauza dezechilibrelor electrolitice și acido-bazice.

Digoxina se excretă nemodificată preponderent renal (70—90%) și de aceea se acumulează în IR paralel cu restrîngerea funcțională renală ($T_{1/2}$ se triplează la un filtrat glomerular mai mic de 5 ml/minut). Între constanta globală de eliminare a digoxinei și *clearance*-ul creatininei există o relație lineară. Doza inițială „de încărcare" se recomandă a fi 20—40% din cea uzuală; dozele de întreținere vor fi 1/2 din cea obișnuită cînd F.G. este 50—30 ml/min. și, respectiv, 1/3 atunci cînd F.G. este 10—5 ml/min. Dializanța sa este nesemnificativă clinic. Avantajul principal al digoxinei este posibilitatea de monitorizare a nivelului seric prin metode de radioimunodozare.

Digitoxina se metabolizează hepatic pînă la 75% (unii din metaboliții rezultați au acțiune cardiotonică) și se elimină preponderent pe cale biliară și puțin pe cale urinară. Ca urmare, timpul de înjumătățire nu se modifică semnificativ în IR iar dozele de încărcare și de întreținere nu se reduc, cu excepția insuficienței renale terminale (F.G. mai mic de 10 ml/min.), cînd doza de întreținere va fi redusă la jumătate (tabelul 30.11), deoarece prin biotransformare se formează mai multă digoxină, care se poate acumula.

De remarcat că deși extracția prin hemodializă a digitalicelor este nesemnificativă, dializa le poate influența toxicitatea. Astfel, prin corectarea acidozei și prin eliminare în dializant, nivelul potasiului seric al bolna-

Tabelul 30.11

Utilizarea tonicardiacelor digitalice și antiaritmicelor în insuficiența renală cronică

Medicament	Eliminare			Posologie							Observații
				Normal		I R C					
							Clearance creatinină				
	Calea principală	$T_{1/2}$ normal (h)	$T_{1/2}$ IRCT	Doza (mg)	Interval (h)	Metoda propusă	80—50	50—10	<10	Dializanță	
Tonicardiace											
Digitoxina	H, (R)	72—200	210	0,10—0,25	24	D	—	75%	50%	nu	intoxicație prin supradozaj
Digoxina	R	36	80—120	0,25—0,50	24	D	—	50%	25%	nu	
*Antiaritmice**											*hipotensiune, efect inotrop negativ, aritmii, tulburări de conducere mai frecvent în IRC
Chinidina	extrarenal	3,5—9	4—14	200—300	6	—	—	—	—	HD, P?	tinitus, tulburări digestive și vizuale
Difenil-hidantoina	H, (R)	15	8	100	8	—	—	—	—	nu	hipocalcemie, hiperglicemie, polinevrită, deficit de ac. folic
Lidocaina	H, (R)	1—2	1—2	perfuzii i.v.		—	—	—	—	nu	crize convulsive, somnolență, dezorientare
Procainamida	R, (H)	2,5	5—59	50	4	I	—	6—12	12—24	HD	acumulare de N-acetilprocainamidă (metabolit activ) s. lupic indus

vilor dializați scade și, în același timp, calcemia crește, ambele modificări electrolitice favorizînd instalarea aritmiilor.

Antiaritmicele — Chinidina, Difenilhidantoina și Lidocaina — pot fi administrate fără modificări de doză. Procainamida se elimină în cea mai mare parte pe cale renală; în plus, s-a descris acumularea unui metabolit activ al său, N-acetil-procainamida. Ajustarea dozei se va face prin mărirea intervalului dintre prize: la 12 ore cînd F.G. este 50—10 ml/min. și la 12—24 ore cînd F.G. este mai mic de 10 ml/min. Din acest grup doar dializanța procainamidei este semnificativă.

Reacțiile adverse comune antiaritmicelor (hipotensiune arterială, tulburări de conducere sau de ritm, efect inotrop negativ, somnolență) sînt mai frecvente și mai grave la bolnavii cu IR. De asemenea și reacțiile adverse caracteristice (tulburările de vedere, tinitusul pentru chinidină; confuzia, convulsiile pentru lidocaină; sindrom lupic indus pentru procainamidă, polinevrita, deficitul de acid folic, hipocalcemia și hiperglicemia produse de difenilhidantoină).

Antagoniștii calciului. Studii făcute cu Verapamil în IRC au arătat că parametrii principali farmacocinetici ai Verapamilului nu prezintă deosebiri în IRC, față de subiecții normali.

Antihipertensivele. La începerea tratamentului antihipertensiv se impune identificarea mecanismului patogenic dominant (hipervolemie, hiperreninemie, activitate crescută a sistemului nervos), în vederea alegerii tipului de antihipertensiv adecvat. Hipertensiunea arterială are rol de factor compensator în IRC pînă la valori de 160—170 mmHg; scăderea brutală a presiunii arteriale se însoțește adesea de creșteri ale retenției azotate la bolnavii renali cronici. De aceea, se va fixa ca obiectiv terapeutic menținerea P.A. între 150—170 mmHg maxima, adaptîndu-se severității HTA atît doza, cît și medicamentul sau asociația de medicamente antihipertensive, prin titrare față de efectul antihipertensiv constant în fiecare caz.

Antihipertensivele pot influența fluxul sanguin renal și filtratul glomerular. Se vor utiliza acelea care cresc fluxul sanguin renal (diazoxid, hidralazine, metildopa, minoxidil, nitroprusiat de sodiu, prazosin) sau cele care nu îl modifică (clonidina, betablocante, rezerpina). Majoritatea antihipertensivelor pot produce retenție hidrosalină, care interferă cu simptomele bolii renale.

În IR se produce o acumulare a acelor antihipertensive care se elimină pe cale renală (diazoxid, guanetidină, hidrazinoftalazină, metil-dopa), sau a unora din metaboliții lor dotați cu activitate intrinsecă (propranolol), respectiv toxică (tiocianat — derivat toxic al nitroprusiatului de sodiu) (tabelul 30.12).

Pentru aceste antihipertensive este recomandată reducerea dozelor. Urmărirea presiunii arteriale permite o apreciere eficientă a corectitudinii ajustării dozei, deoarece hipotensiunea arterială este principala manifestare a acumulării. Nu necesită reducerea dozajului clonidina, minoxidilul, prazosinul, rezerpina.

Cu excepția metil-dopa și a diazoxidului nu este demonstrată o extracție semnificativă prin hemodializă. Înainte de începerea ședinței de dializă nu se vor administra antihipertensive acelor bolnavi pentru care hipotensiunea reprezintă o problemă frecventă în cursul tratamentului prin H.D.

Utilizarea antihipertensivelor în insuficiența renală cronică

Tabelul 30.12

Medicament	Eliminare			Posologie							Observații
				Normal		I R C					
	Calea principală	$T_{1/2}$ normal (h)	$T_{1/2}$ IRCT (h)	Doza (mg)	Interval (h)	Metoda propusă	*Clearance* creatinină			Dializanță	
							80—50	50—10	10		
Clonidina	extra-renal	6—23	?	0,15	12	—	—	—	—	?	hipotensiune, somnolență, *rebound* hipertensiv, efecte anticolinergice
Diazoxid	R	17—31	30	300	24	D	—	—	50%	HD, P	hiperglicemie, hipotensiune
Dihidralazina	H, (R)	1,8—8	?	25	6	I	—	—	8—16	?	cefalee, sindrom lupic indus
Guanetidina	R	48—76	?	10	24	I	24		se evită	?	hipotensiune ortostatică, somnolență, impotență
Metil-dopa	R, (H)	5—8	7—16	250	6	I	—	8—12	12—24	?	hepatotoxicitate, anemie hemolitică, hipotensiune ortostatică, somnolență
Minoxidil	H, (R)	4,2	?	5	12	—	—	—	—	nu	tahicardie, retenție de apă și sodiu, hipotensiune prelungită, hirsutism
Nitroprusiat	extra-renal	0,2	0,2	perfuzii	i.v.	—	—	—	—	HD, P	hipotensiune, acumulare de metaboliți toxici dializabili (tiocianați)
Prazosin	H, (R)	2—3	?	1	12	—	—	—	—	nu	colaps la prima doză, cefalee, în IRCT pot fi necesare doze mai mici
Propranolol	H	3,5—6	1—6	40	6—8	—	—	—	—	nu	acumulare de metaboliți activi, scade debitul cardiac, colaps
Rezerpina	extra-renal	48—168	87—328	0,1	24	—	—	—	—	HD, P	somnolență, parkinsonism, depresie, ulcer, bronhospasm
Urapidil	15% renal	2,4	?	30/zi	24		—	—		HD 6,5%	

În unele situații s-au descris episoade de hipertensiune survenind la sfîrșitul ședinței de dializă la bolnavi care erau tratați cu clonidină. Deoarece clonidina dializează, s-a presupus că era vorba de un „*rebound*" hipertensiv consecutiv scăderii concentrației serice a clonidinei. În asemenea situații este indicată suplimentarea dozelor de clonidină în cursul ședințelor de dializă.

La bolnavii cu IRC se pot manifesta mai frecvent efectele adverse ale antihipertensivelor: cefaleea, tahicardia, sindromul lupic indus prin *hidralazine,* congestia nazală, bronhospasmul, ulcerul gastroduodenal, depresia, parkinsonismul pentru *rezerpină,* disfuncția hepatică, anemia hemolitică, somnolența, impotența, fibroza retroperitoneală pentru *metil-dopa,* hirsutismul, tahicardia, retenția hidrosalină pentru *minoxidil,* somnolența, efectele anticolinergice, efectul de *rebound* pentru *clonidină,* hiperglicemia, hiperuricemia, pancreatita, hirsutismul pentru *diazoxid,* acțiunea inotrop negativă (cu precipitarea insuficienței cardiace), bronhospasmul pentru *propranolol.*

Diureticele. Utilizarea diureticelor la bolnavii cu IR se restrînge la:

a) tratamentul edemelor consecutive sindromului nefrotic, insuficienței cardiace sau greșelilor de dietă;

b) adjuvant al tratamentului antihipertensiv;

c) tratamentul la debut al unor forme etiologice de insuficiență renală acută.

Eficiența lor terapeutică se reduce cînd filtratul glomerular scade sub 50 ml/min. și devine discutabilă la un filtrat glomerular sub 20 ml/min. Invers proporțional cu eficiența terapeutică cresc efectele adverse, impunînd rezerve serioase în folosire.

Pierderea de lichide determinată de diuretice antrenează *reducerea volumului extracelular* greu tolerată de bolnavii cu IR (consecutiv, se instalează: creșterea produșilor de retenție azotată, se accentuează acidoza metabolică, hiperfosfatemia și hipocalcemia). Uneori *scăderea filtratului glomerular,* determinată de diuretice poate fi ireversibilă.

O serie de alte tulburări ale metabolismului hidroelectrolitic și acido-bazic pot fi imputate tratamentelor diuretice administrate în condițiile de alterare morfologică sau funcțională tubulară din IR.

Hiponatriemia este determinată mai ales de diureticele „de ansă" (furosemid, acid etacrinic) utilizate în doze mari. Incidența ei crescută se explică și prin hiponatremia „de diluție", ce însoțește uneori sindroamele edematoase.

Hipokaliemia este cea mai frecvent recunoscută consecință a tratamentelor diuretice; poate genera aritmii la bolnavii digitalizați și poate fi responsabilă de perturbarea toleranței la glucoză.

Hiperkaliemia se întîlnește la folosirea diureticelor economisitoare de potasiu (spironolactona, triamteren, amilorid) (tabelul 30.13).

Acidoza metabolică este produsă de inhibitorii anahidrazei carbonice (acetazolamidă) prin blocarea resorbției bicarbonaților și prin scăderea excreției de H^+.

Alcaloza metabolică apare după administrarea diureticelor „de ansă" (furosemid și acid etacrinic), ca urmare a pierderii urinare importante de Na^+, K^+, Cl^-.

Tabelul 30.13

Efectele secundare ale diureticelor în IR

Scăderea volumului extracelular
Scăderea filtratului glomerular
Hiponatremie
Hipopotasemie
Hiperpotasemie
Hipocalcemie
Hipercalcemie
Acidoză sau alcaloză metabolică
Hiperuricemie
Creşterea retenţiei azotate
Hiperglicemie
Nefrotoxicitate
Potenţarea acţiunii nefrotoxice a altor medicamente

Calcemia este influenţată diferit în funcţie de tipul diureticului: tiazidele scad calciuria şi determină *hipercalcemie* iar furosemidul creşte calciuria şi produce *hipocalcemie*.

Hiperuricemia apare consecutiv creşterii resorbţiei tubulare proximale de urat, posibil prin depleţie volemică şi reducerea filtratului glomerular, îndeosebi după tiazide şi diuretice „de ansă".

Nu se va pierde din vedere nici acţiunea nefrotoxică a unor diuretice (mercuriale) şi nici nefrotoxicitatea unora din consecinţele efectului lor (hipokaliemia, hiperuricemia, hiperosmolaritatea urinei primitive). Tiazidele şi furosemidul pot genera leziuni renale prin mecanism imun.

La bolnavii cu insuficienţă renală (mai ales acută), dozele mari de furosemid şi acid etacrinic pot genera surditate, reversibilă doar în cazul furosemidului. Deoarece nu există o dovadă a unui efect diuretic superior pentru acidul etacrinic, se va prefera furosemidul.

Diureticele, indiferent de tipul lor, potenţează acţiunea nefrotoxică a altor medicamente (aminoglicozide, cefalosporine) mai ales în IR.

Indicaţii privind utilizarea diureticelor în insuficienţa renală apar în tabelul 30.14.

Diureticele de ansă (furosemid, acid etacrinic) îşi păstrează efectul pînă la un *clearance* de creatinină de 15—10 ml/min. Există însă puţine justificări pentru a fi utilizate. Dozele mari necesare (1 000 mg pentru furosemid, 400 mg pentru acidul etacrinic) pot duce la surditate, ireversibilă în cazul acidului etacrinic.

Tiazidele şi inhibitorii anhidrazei carbonice îşi pierd acţiunea diuretică cînd filtratul glomerular scade sub 50—30 ml/min. Deoarece au şi acţiune nefrotoxică nu vor fi utilizaţi în IR. S-au descris reacţii de hipersensibilitate interesînd rinichiul determinate de tiazide.

Diureticele economisitoare de potasiu nu se folosesc cînd filtratul glomerular scade sub 20 ml/min., atît din cauza anulării acţiunii diuretice, cît şi din cauza riscului de hiperpotasemie.

Diureticele osmotice (manitolul) sînt contraindicate în IRC; pot fi folosite doar în tratarea IRA de cauză prerenală (o singură doză). Utilizate în exces sau fără indicaţie se acumulează (timp de înjumătăţire a concentraţiei serice mult alungit în insuficienţa renală); poate da: hiponatremie,

Tabelul 30.14

Utilizarea diureticelor în insuficiența renală cronică

Medicament	Eliminare			Posologie							Observații
				Normal		I R C					
							Clearance creatinină				
	Calea principală	$T_{1/2}$ normal	$T_{1/2}$ IRCT	Doza (mg)	Interval (h)	Metoda propusă	80—50	50—10	<10	Dializanță	
Tiazide	R	1—2	4—6	25	12	—	nu se vor folosi			?	hipercalcemie, hiperuricemie
Clortalidon	R	54	?	100	24	—	nu se vor folosi			?	hipercalcemie, hiperuricemie
Acid etacrinic	H, (R)	2—4	?	50	6—12	D	—	—	D↑ ↑	?	surditate, hipokaliemie, creșterea retenției azotate
Furosemid	R	0,5	2—4	40	6—12	D	—	—	D↑ ↑	?	surditate reversibilă, hipokaliemie, creșterea retenției azotate, nefrite interstițiale
Spironolactonă	H	14—24	?	100	6	—	—	nu se va folosi			hiperkaliemie
Triamteren	H, (R)	2	?	100	12	I	12	nu se va folosi			hiperkaliemie
Amilorid	R	?	?	5	12—24	I	24	nu se va folosi			hiperkaliemie

edem pulmonar acut, potențează acidoza și produce leziuni degenerative cerebrale.

Diureticele mercuriale, intens nefrotoxice, au fost excluse din arsenalul terapeutic curent.

Anticoagulantele. Heparina și acenocumarolul nu prezintă tulburări farmacocinetice în IR. Se impune urmărirea atentă a efectului anticoagulant care se poate suma cu tulburările crazei sanguine din uremie.

Analgeticele: a) Analgeticele antiinflamatorii au, în general, acțiune iritantă gastrointestinală, mai evidentă în cazul salicilaților, care poate accentua manifestările digestive ale uremiei. Prin efectul antiadezivoagregant (acidul acetil salicilic, indometacină, ibuprofen) pronunță deficitul plachetar caracteristic al insuficienței renale terminale, favorizînd sîngerarea.

La nivel renal, acțiunea lor antiprostaglandinică are ca efecte scăderea filtratului glomerular cu tulburări de excreție a apei și sodiului, cu creșterea azotemiei și retenție hidrosalină. De aceea, se vor folosi cu prudență, pe durate scurte de timp, crescîndu-se progresiv doza pînă la atingerea nivelului terapeutic.

Acțiunea intens nefrotoxică exclude unele dintre antiinflamatorii de la administrare în IRC (fenacetină, acetaminofen, fe-

Tabelul 30.15

Utilizarea analgeticelor în insuficiența renală cronică

Medicament	Eliminare			Posologie							Observații
				Normal		I R C					
							Clearance creatinin				
	Calea principală	$T_{1/2}$ normal (h)	$T_{1/2}$ IRCT (h)	Doza (mg)	Interval (h)	Metoda propusă	80—50	50—10	<10	Dializanță	
Acid acetilsalicilic	R, (H)	2—4,5	2—4,5	500	4	I	—	6	se evită	HD, P	nefrotoxic, alterări ale hemostaziei, acidoză (doză mare), ulcer medicamentos
Amidopirina	?	?	?			—	nu se va folosi			?	aplazie medulară
Fenacetina și acetaminofen	H	2	?	250	4	—	nu se va folosi			HD	nefrotoxic, methemoglobinemie
Fenilbutazona	H, (R)	48—72	?	400	24	—	nu se va folosi			?	nefro- și hepatotoxic
Diclofenac	H, (R)	25—33	?	25	8	—	8	8	8	?	
Indometacin	H, (R)	2	?	25	6—8	—	8	8	8	?	
Ibuprofen	R	2	?	200	6	—	6	8	12	?	
Morfina	H, (R)	2—3	?	10	4	—	—	—	—	?	dependență, sedare excesivă
Pentazocină	H, (R)	2—3	?	50	4	—	—	—	—	HD	dependență (?), sedare excesivă

nilbutazonă). Curele prelungite de antiinflamatorii nesteroidiene sînt contraindicate la bolnavii cu insuficiență renală. Trebuie menționată și acidoza metabolică pe care o produc dozele mari de salicilați în IR (tabelul 30.15).

Salicilații, fenacetina și derivații au dializanță semnificativă, astfel că H.D. poate fi utilă în tratamentul intoxicației acute.

Antiinflamatoarele nesteroidiene (a.n.) pot provoca insuficiență renală acută neoligurică prin inhibiția sintezei prostaglandinelor, nefrite interstițiale acute, și mai rar necroze papilare cu insuficiență renală acută. Un risc crescut pentru asemenea accidente îl au bolnavii cu volum plasmatic redus (stări cu activitate simpatică sau reninangiotensinică crescută), cei cu restrîngerea funcției renale (lupus, nefropatii inflamatorii acute), pacienții vîrstnici, ciroticii la limita decompensării (la care a.n. sînt contraindicate), bolnavii cu sindrom nefrotic.

În literatură au mai fost comunicate și peste 20 cazuri de sindrom nefrotic asociat cu administrare de a.n.

b) Analgeticele euforizante (morfina și analogii) nu suferă modificări de farmacocinetică în cursul IRC. Excepția este constituită de meperidină, al cărei metabolit (normeperidină) se poate acumula, determinînd convulsii. Sensibilitatea bolnavilor uremici poate fi crescută față de efectul sedativ (posibil datorită permeabilității crescute a membranei hematoencefalice în uremie), ceea ce impune diminuarea dozelor și urmărirea atentă. Din această grupă, doar pentazocina, dializează eficient.

Sedative, tranchilizante, hipnotice. Reacțiile adverse ale acestei categorii de medicamente, îndeosebi cele nervos centrale, sînt mai frecvente în IR. Aceasta se explică fie prin acumularea fracției de medicament (sau de metabolit activ) excretate normal pe cale renală, fie prin accesul facilitat la sistemul nervos central (determinat de permeabilitatea crescută a barierei hematoencefalice). Dacă ținem seama și de tulburările activității neuronale din uremie, rezultă că răspunsul la tratament are un grad mare de imprevizibilitate.

Principalul efect secundar al tuturor medicamentelor din această clasă este sedarea excesivă. Sedarea este mai evidentă în cazul barbituricelor cu durată lungă de acțiune (barbital, fenobarbital) și pentru fenotiazine.

Fenotiazinele dau, mai frecvent la bolnavii renali cronici, hipotensiune arterială (mai pronunțată cînd se folosește clorpromazina), aritmii (mai ales tioridazina), sindrom extrapiramidal (mai evident pentru haloperidol și pentru trifluoperazină), galactoree sau hiperpigmentare cutanată. Clorpromazina coboară pragul de declanșare a crizelor convulsive, favorizîndu-le instalarea.

Barbituricele pot accentua osteodistrofia renală prin interferență cu acțiunea vitaminei D. În plus, prezintă riscul dependenței.

Benzodiazepinele au eliminare predominant nonreală și de aceea pot fi prescrise în doze normale (tabelul 30.16).

Se elimină prin hemodializă semnificativ doar fenobarbitalul, clorhidratul și meprobamatul.

Antidiabeticele. Ca regulă generală, echilibrarea glicemiei la bolnavii cu insuficiență renală trebuie asigurată de elecție cu insulină. Pe măsură ce gradul IR avansează, necesarul de insulină scade, ca urmare a intervenției unei combinații de factori: dietă cu conținut caloric scăzut, degra-

Tabelul 30.16

Utilizarea sedativelor, hipnoticelor, neurolepticelor în insuficiența renală cronică

Medicament	Eliminare			Posologie							Observații
	Calea principală	$T_{1/2}$ normal (h)	$T_{1/2}$ IRCT (h)	Normal		I R C					
				Doza (mg)	Interval (h)	Metoda propusă	*Clearance* creatinină			Dializanță	
							80—50	50—10	<10		
Fenobarbital	H, (R)	37—96	117	100	8	I	8	8	12—16	HD, P	sedare excesivă, dependență, antagonizează vitamina D
Pentobarbital	H	17—50	17—50	100	8	—	—	—	—	nu	
Clordiazepoxid	H	6—30	?	5—10	8	—	—	—	—	nu	sedare excesivă
Diazepam	H, (R)	20—90	?	2—10	8	—	—	—	—	nu	sedare excesivă, hipersudorație
Meprobamat	H, (R)	9—11	?	400	6	I	—	8—12	12—18	HD	sedare excesivă
Clorpromazină	H	2—31	?	25	8	—	—	—	—	HD	sindrom extrapiramidal, hipotensiune, favorizează convulsiile prin scăderea pragului convulsivant, efect anticolinergic
Haloperidol	H, (R)	13—35	?	5	8	—	—	—	—	nu	
Imipramină	H	3,5—16	?	25	8	—	—	—	—	nu	efect anticolinergic, aritmii

dare renală redusă a insulinei, perturbări ale gluconeogenezei și glicogenolizei.

Sulfamidele antidiabetice nu se folosesc cînd filtratul glomerular scade sub 50 ml/min., deoarece sînt toxice pentru nefrocitele din tubii distali. În plus, apare riscul unor hipoglicemii prelungite, ca urmare a cumulării prin scăderea eliminării pe cale renală (clorpropamida are în aceste condiții un $T_{1/2}$ extrem de lung).

Din grupa antidiabeticelor orale sînt contraindicate clorpropamida (cumulare posibilă) și biguanidele (risc de acidoză lactică). Tolbutamida și glibendamida se acumulează puțin în insuficiența renală pe cînd gliquidonul (Glureviorm) se elimină independent de funcția renală și deci poate fi folosit în doze normale.

Antigutoasele. Colchicina poate fi utilizată în tratamentul atacului gutos, dar pentru o perioadă scurtă de timp. La valori mai mici de 10 ml/min. se impune reducerea dozei cu o treime. Este potențial nefrotoxică, iar tulburările digestive pe care le induce pot dezechilibra insuficiența renală.

Allopurinolul este indicat în tratamentul nefropatiei gutoase cu insuficiență renală (s-au demonstrat ameliorări ale funcției renale consecutive scăderii uricemiei) și în tratamentul hiperuricemiei simptomatice secundare din IR. Efectele sale secundare manifeste în insuficiența renală țin de acumularea (cînd F.G. este mai mic de 50 ml/min.) oxipurinolului, metabolitul său activ. Pe de altă parte, datorită blocării xantinoxidazei, apar cantități crescute de xantină, cu posibilă precipitare intratubulară și alterare a funcției renale. Scăderea dozelor de allopurinol la 200 mg/zi este indicată cînd F.G. este de 15—50 ml/min. și la 100 mg/zi cînd F.G. este mai mic de 12 ml/min.

Uricozuricele (probenecid, sulfinpirazonă, benzbromaron) sînt nefrotoxice și ineficiente în insuficiența renală; folosirea lor este în consecință contraindicată.

Imunodepresive. Modificări ale excreției și biotransformării induse de insuficiența renală sînt acceptate pentru: metotrexat și bleomicină (excreție renală preponderentă), pentru ciclofosfamidă (eliminare pe cale renală a unui metabolit alchilant activ) și posibil pentru azatioprină. Ca urmare, principalele efecte secundare ale întregului grup (mielodepresia, favorizarea infecțiilor, sterilitatea) sînt mai frecvente la bolnavii renali tratați cu aceste imunodepresive. Se recomandă utilizarea cu prudență în IR a metotrexatului și a bleomicinei, iar dozele de ciclofosfamidă și de azatioprină vor fi reduse (tabelul 30.17).

O serie de reacții adverse pot interesa rinichiul și căile urinare: ciclofosfamida poate produce cistită hemoragică sau fibroza vezicii urinare; metaboliți ai metotrexatului pot precipita în tubul contort distal; azatioprina poate determina insuficiență renală acută. Ciclofosfamida, citozinarabinozida și vincristina au fost raportate a produce sindrom de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic.

De menționat că atunci cînd se administrează concomitent azatioprină sau 6-mercaptopurină și allopurinol rezultă niveluri serice mai înalte de citostatic, deoarece allopurinolul inhibă xantinoxidaza, enzimă care degradează metaboliții activi ai azatioprinei.

Tabelul 30.17

Utilizarea imunodepresivelor în insuficiența renală cronică

Medicament	Eliminare			Posologie							Observații
				Normal		IRC					
	Calea principală	$T_{1/2}$ normal (h)	$T_{1/2}$ IRCT (h)	Doza (mg)	Interval (h)	Metoda propusă	*Clearance* creatinină			Dializanță	
							80—50	50—10	<10		
Azatioprina, 6-mercaptopurina	H	3	?	150	24	I	—	36	36	HD	cristalurie, IRA
Bleomicină	R	?	?		2 ori/ /săpt.	D	100%	75%	50%	?	fibroză pulmonară
Ciclofosfamidă	H, (R)	5—6	?	100	12	I	—	—	18—24	HD	cistită hemoragică, secreție inadecvată de hormon antidiuretic
Citozin-arabinozid	H	2—3	?		24	D	—	—	—	?	
Clorambucil	H	?	?	2—6	12	—	—	—	—	?	
Doxorubicină	H	17	?	75 mg/m²	doză unică	—	—	—	—	?	
Glucocorticoizi	R	0,5—4	?			D	—	—	—	HD (?)	creșterea azotemiei, retenție de sodiu și apă
Metotrexat		27	?	0,1 mg/ /kg	48—72	D	—	75%	50%	?	deficit de folați, precipitare intratubulară
Vincristină	H	?	?		săptămînal	D	—	—	—	?	secreție inadecvată de hormon antidiuretic

O nefropatie hiperuricemică acută poate apărea după administrarea de citostatice la bolnavi cu limfoame maligne sau leucoze acute. Prognosticul acestei nefropatii a fost net ameliorat prin tratamentul cu hemodializă.

Glucocorticoizii prin activarea catabolismului proteic cresc retenția azotată din insuficiența renală, iar prin efectul mineralocorticoid induc retenție de apă și sodiu, cu apariția de edeme și hipertensiune arterială. Utilizarea lor în IR se restrînge la situații de urgență, tratamentele de lungă durată fiind contraindicate.

DIALIZA ȘI MEDICAMENTELE

Metodele de epurare extrarenală: hemodializa și dializa peritoneală, de utilizare curentă azi, interferează suplimentar cu tratamentul medicamentos la bolnavii cu insuficiență renală terminală.

Modalitățile principale de interacțiune între terapia medicamentoasă și cea prin dializă sînt:

a) epurarea prin dializă a unor medicamente, rezultînd scăderea concentrației lor serice;

b) perturbarea acțiunii unor medicamente ca urmare a modificărilor metabolice rapide (îndeosebi hidroelectrolitice și acido-bazice) produse de dializă;

c) modificarea cineticii dializei prin acțiunea unor medicamente.

Extracția prin dializă este, în general, semnificativă pentru medicamentele hidrosolubile, puțin legate de proteinele plasmatice, care se elimină preponderent renal prin filtrare glomerulară. Deoarece prin eliminarea în baia de dializă nivelurile serice pot deveni subterapeutice se impune administrarea unor doze suplimentare după ședința de dializă (tabelul **30.18**).

Tabelul 30.18

Medicamente necesitînd doze suplimentare după ședința de dializă

Antibiotice:

- *Aminoglicozide*
  Gentamicină, Kanamicină, Tobramicină
- *Cefalosporine*
  Cefalexina, Cefalotina, Cefapirina, Cefazolina
- *Peniciline*
  Ampicilina, Carbenicilina, Penicilina G
- *Alte antibiotice și chimioterapice*
  Cicloserina, Cloramfenicol, Etambutol, 5-Fluorocitozina, Izoniazida, Sulfamide, Trimetoprim

Imunodepresive:

Ciclofosfamidă, 5-Fluorouracil, Metotrexat

Alte medicamente:

Aminofilina, Fenobarbital, Procainamida, Metil-dopa, Salicilați

Un alt aspect al extracției prin dializă a medicamentelor este tratarea unor intoxicații acute. În tabelul 30.19 sînt prezentate intoxicații acute medicamentoase care pot fi tratate prin hemodializă.

Tabelul 30.19

Intoxicații acute medicamentoase care pot fi tratate prin hemodializă

Analgetice	— Acetaminofen
	— Acid acetilsalicilic
	— Fenacetină
	— Salicilați
Antibiotice, chimioterapice	— Aminoglicozide
	— Cefalosporine
	— Etambutol
	— Izoniazidă
	— Nitrofurani
	— Tetracicline
	— Sulfamide
Sulfamide, hipnotice	— Alcool metilic
	— Alcool etilic
	— Barbiturice
	— Clorhidrat
	— Meprobamat
	— Paraldehidă
Săruri	— As, Fe, Hg, Pb, Au (după administrarea de chelatori)
	— Ba, Ca, Li, K, Mg, Cu
	— Br, F, I
Alte medicamente	— *Alcaloizi:* Chinină, Chinidină, Ergotamină, Stricnină
	— Amfetamină
	— Clorpropamidă
	— Difenilhidantoină
	— Tiocianați

Dintre tulburările metabolice induse de dializă care influențează comportamentul unor medicamente, cel mai ilustrativ exemplu este cel al interrelației digitalice-dializă. Scăderea kaliemiei, creșterea calcemiei și corectarea acidozei produse într-un interval scurt de timp, ca urmare a dializei, pot precipita aritmiile induse de digitalice.

Influențarea dinamicii dializei prin medicamente este exemplificată în primul rînd de antihipertensive. Corectarea volemiei și reducerea capitalului sodic prin dializă pot produce, în condițiile unui tratament antihipertensiv, hipotensiune, care la rîndul ei scade eficiența hemodializei. În cazul dializei peritoneale, dinamica dializei poate fi și mai semnificativ modificată: acidul etacrinic crește permeabilitatea peritoneală cu 150%, iar tolazolinul și nitroprusiatul de sodiu cu 50%, rezultînd variații importante ale *clearance*-ului peritoneal.

NEFROPATIA MEDICAMENTOASĂ

Nefropatia medicamentoasă include totalitatea leziunilor renale (glomerulare, tubulare, interstițiale sau vasculare) produse de medicamente, prin mecanisme diverse, cu tablou clinic și biologic polimorf și evoluție în general regresivă după îndepărtarea agentului cauzal.

De la primele observații de nefrotoxicitate, consecință a unor leziuni toxice directe, cadrul nosologic al nefropatiei medicamentoase s-a extins continuu, atît prin recunoașterea altor mecanisme patogenice, cît și prin creșterea numărului de agenți terapeutici. Deși atît expresia clinică, cît și cea anatomopatologică sau funcțională s-a diversificat, cadrul unitar al nefropatiei medicamentoase poate fi păstrat deoarece: există o relație cauzală între administrarea unui medicament și leziunea renală; leziunea este dependentă de doză și de timpul de expunere; leziunile sînt reproductibile și, în sfîrșit, sînt în general reversibile la încetarea expunerii.

Incidența nefropatiei medicamentoase este greu de evaluat, îndeosebi datorită dificultăților de recunoaștere (anamneză deficitară, nedeclararea de către bolnavi a abuzului). Pe de altă parte, este posibilă și o variație geografică a incidenței. Se apreciază că 5—10% din leziunile renale au componentă medicamentoasă, că 3—5% din bolnavii cu insuficiență renală cronică și 8—20% din cei cu insuficiență renală acută suferă de pe urma afectării renale prin medicamente.

Reacțiile adverse medicamentoase pot interesa oricare din aparatele sau sistemele organismului uman. Cele mai frecvente și mai severe se adresează însă principalelor emonctorii: rinichiul și ficatul.

Etiologie. În geneza nefropatiei medicamentoase intervin trei grupe de factori:

1. Particularitățile anatomofuncționale ale rinichiului.
2. Factori care țin de organism: deficiențe ale altor emonctorii (responsabile de acumularea medicamentelor și/sau de perturbarea metabolizării acestora); predispoziția înnăscută pentru reacții adverse.
3. Factori care țin de medicament: structură chimică, potențial alergic, farmacocinetică.

Vulnerabilitatea deosebită a rinichiului față de reacțiile adverse medicamentoase se explică prin *particularitățile sale anatomofuncționale:*

a) *debitul sanguin foarte mare* (25% din debitul cardiac irigă rinichiul, a cărui greutate reprezintă doar 0,4% din greutatea corporală), cu o distribuție caracteristică: 90% în corticală și numai 10% în medulară, ceea ce realizează o concentrație mare corticală a substanțelor medicamentoase și un aport scăzut de oxigen în medulară, factori de susceptibilitate crescută la nefrotoxine;

b) *suprafața endotelială mare* (raportat la greutatea rinichiului, endoteliul glomerular are cea mai mare suprafață: 1,5 m^2) creează condiții de expunere maximă la injuriile imunologice, îndeosebi prin complexe imune, fapt favorizat și de porozitatea mare a endoteliului;

c) *concentrarea urinei* se realizează operînd cu volume impresionante de lichide (180 l/24 ore) și implicit de soluți (inclusiv nefrotoxine); prin concentrare se pot atinge cu ușurință niveluri toxice la care nefrocitele sînt expuse, atît dinspre polul luminal, cît și dinspre cel interstițial;

d) *mecanismele de concentrare în contracurent* produc concentrare maximă în medulară, zonă cu vulnerabilitate crescută și prin hipoxia relativă de la acest nivel;

e) secreția și reabsorbția tubulară se fac prin *procese active*, cu un consum energetic însemnat, dependent de mai multe etape enzimatice și deci cu mai multe posibilități de interferență prin substanțele medicamentoase;

f) medicamentele sînt *deconjugate* în momentul excreției, ceea ce le crește nefrotoxicitatea; în plus, multe dintre ele au un pasaj transcelular, implicînd un contact direct cu structuri intracelulare vulnerabile.

g) *acidifierea urinei* duce la modificarea pH-ului intratubular și prin aceasta favorizează disocierea unora dintre medicamente, respectiv retrodifuzia și/sau nefrotoxicitatea acestora.

Factori favorizanți. Diferite studii au demonstrat o incidență crescută a nefrotoxicității la diferite categorii de bolnavi cu factori favorizanți (tabelul 30.20).

Tabelul 30.20

Factorii favorizanți ai nefropatiei medicamentoase

Vîrstă înaintată (peste 60 de ani)
Teren alergic
Boli concomitente — hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, diabet zaharat, ciroză hepatică, mielom multiplu
Nefropatii preexistente
Depleții hidrice/saline
Asocieri: — între medicamente nefrotoxice
  — între medicamente și diuretice
Doze mari de medicamente

În tabelul 30.21 sînt prezentate principalele medicamente care sînt recunoscute a avea un potențial nefrotoxic.

Evaluarea lor înainte de instituirea oricărei terapii permite reducerea incidenței reacțiilor adverse renale ale medicamentelor.

Patogenie. Nefrotoxicitatea medicamentelor se realizează prin mai multe tipuri de mecanisme patogenice care acționează fie independent, fie prin sumare asupra uneia sau mai multor structuri renale (tabelul 30.22). Cunoașterea acestor mecanisme are importanță atît pentru înțelegerea manifestărilor clinice ale nefropatiei medicamentoase, cît și pentru adoptarea unei atitudini terapeutice corecte.

Acțiunea toxică directă este prima care a fost descrisă. Substanțele nefrotoxice produc leziuni celulare, îndeosebi ale nefrocitelor tubului contort proximal, prin alterarea enzimelor (oxidare, legare a grupărilor tiolice, inhibarea acțiunii fosforilazelor, hidrogenazelor, oxidazelor), degradarea unor proteine protoplasmatice cu perturbare consecutivă a metabolismului celular. Acest tip de acțiune nefrotoxică este dependent de concentrație sau de doza de substanță toxică, exprimîndu-se printr-o scală largă de tulburări ce merg de la alterări funcționale pînă la necroză celulară. Exemple de substanțe cu acțiune nefrotoxică directă sînt prezentate în tabelul 30.23.

Mecanismele imunoalergice determină leziuni renale, independent de doza sau de concentrația agentului nefrotoxic. Nefropatia medicamentoasă se poate produce prin oricare din tipurile de reacții descrise de Gell și Coombs.

Interesarea renală în reacțiile anafilactice (tip I) apare ca determinată de factori prerenali (participarea rinichiului în șoc). Tipul II de reacție se

Tabelul 30.21

Medicamente cu potenţial nefrotoxic demonstrat

Anestezice generale	Cloroform	Enfluran		Metoxifluran
Antibiotice/ /chimioterapice	*Aminoglicozide* Amikacina Gentamicina Kanamicina Neomicina Sisomicina Streptomicina Tobramicina	*Beta-lactaminee* Ampicilina Cefalotina Cefaloridina Meticilina Penicilina G	*Chimioterapice antituberculoase* Capreomicina Etambutol PAS Rifampicina Viomicina	*Alte antibiotice sau chimioterapice* Amfotericina B Bacitracina Demetiltetraciclina Polimixina: A, B, C, D, E sulfamide Tetraciclina
Antiinflamatorii nesteroidiene	*Antranilice* ac. niflunamic glafenin	*Arilalcanoice* aclofenac diclofenac ibuprofen ketoprofen naproxen tolmetin	*Salicilaţi*	*Alte AINS* fenacetina fenilbutazona indometacina şi derivaţi pirazoli
Săruri ale:	Ag, As, Au, Be, Bi, Ca, Cd, Cu, F, Fe, Hg, I, Li, Pb, Sb, U			
Solvenţi organici	etilenglicol	tetraclorura de carbon	toluen	alţi solvenţi (derivaţi halogenaţi ai hidrocarburilor)
Substanţe de contrast iodate				
Alte medicamente	*Agenţi osmotici* dextran 40 000 manitol *Alcaloizi nehidrogenaţi din Secale cornutum* *Anticoagulante* feninindona dicumarinice *Anticoncepţionale orale* *Antidiabetice orale* tolbutamid clorpropamida	*Anticonvulsivante* difenilhidantoin oxazolidindine trimetadiona *Antihipertensive* dihidralazina metil-dopa practolol *Ac. epsilon-aminocaproic* *Amfetamine* *Chinina*	*Citostatice* Azatioprina Ciclofosfamida Metotrexat Vincristina *Diuretice* mercuriale tiazidice furosemid ac. etacrinic *Heroina* *Hipouricemiante* alolpurinol probenecid sulfinpirazona *Laxative*	*Metisergid* *Streptozocină* *Penicilamina* ETDA *Seruri şi vaccinuri*

întîlnește în patogenia unor glomerulonefrite sau nefrite interstițiale. Este presupusă o modificare a proteinelor tisulare renale prin unii din agenții etiologici (solvenți organici, hidrocarburi volatile), cu apariția de anticorpi dirijați împotriva acestor structuri, sau un mecanism de haptenă (Meticilină) interesînd membranele glomerulare și tubulare pe care se fixează radicalul penicinoil. Complexele imune joacă un rol important în

Tabelul 30.22

Mecanisme patogenice ale nefropatiei medicamentoase

1. *Acțiune toxică directă*
2. *Acțiune imunoalergică:*
   - tip I (reaginic) reacții de tip anafilactic
   - tip II (citotoxic):
     a. anticorpi antimembrană bazală glomerulară
     b. anticorpi antimembrană bazală tubulară
   - tip III (complexe imune circulante):
     a. vasculite alergice
     b. LED iatrogen
     c. alte nefropatii glomerulare prin complexe imune
   - modificarea imunității celulare
3. Alte mecanisme patogenice:
   a. *modificarea concentrației unor constituenți normali ai serului sau urinei:*
     - hipokaliemia
     - hipercalcemia/hipercalciuria
     - hiperuricemia/hiperuricozuria
     - hiperoxaluria

   b. *modificarea osmolarității urinare*

   c. *obstrucție a căilor urinare*
   - intrarenală/extrarenală
   - intrinsecă/extrinsecă

   d. *interacțiune cu sistemele de reglare renală:*
     - prostaglandine
     - hormon antidiuretic
     - aldosteron

   e. *anti-anabolism proteic*

Tabelul 30.23

Acțiune toxică directă, dependența de doză, loc de acțiune, agenți nefrotoxici

Agentul nefrotoxic	Locul de acțiune	Concentrație mică (alterare funcțională)	Concentrație mare (alterare morfologică)
Aminoglicozide, Ag, Cu, Hg, Pb, CCl_4	Tubul contort proximal	Sindrom Fanconi toxic	Tubulonefrită acută toxică
Amfotericina B, săruri de Br, Li, Demetilclortetraciclina	Tubul contort distal	Scăderea capacității de acidifiere/concentrare	Diabet insipid nefrogen Acidoză tubulară renală

geneza glomerulonefritelor determinante de sărurile de aur, de penicillamină, de piritinol și de unii pirazoli. Tot prin complexe imune (tip III) se explică și leziunile glomerulare din cursul vascularitelor induse de sulfamide (antidiabetice sau bacteriostatice), de diuretice tiazidice, de unele seruri și vaccinuri, de chinină. Trebuie subliniat că administrarea de seruri și vaccinuri bolnavilor cu nefropatii cu substrat imun este grevată de posibilitatea acutizării leziunilor renale, ceea ce impune o evaluare atentă a riscului înainte de utilizarea acestor agenți terapeutici.

Manifestările renale constituie o excepție în cursul sindromului lupic indus de hidralazină sau de procainamidă. Tulburările imunității celulare sînt mai puțin investigate; se discută în prezent rolul limfocitelor T supresoare în geneza sindromului nefrotic pur indus de medicamente. Recent au fost descrise nefrite interstițiale, uneori grave (cu insuficiență renală acută), produse de cimetidină, care ar poseda și un rol imunomodulator, atribuite activării sistemului imun celular.

O serie de medicamente produc *modificarea concentrațiilor unora dintre constituenții normali ai sîngelui sau urinei,* realizînd nefropatii interstițiale de tip metabolic. Astfel, diureticele folosite timp îndelungat, corticoterapia de durată, abuzul de laxative, tratamentul cu extract de licviriție (glicirizină) induc hipokaliemie și, prin aceasta, nefropatie hipokaliemică. Dozele mari de vitamină D sau derivați ai acesteia (dihidrotahisterol), asocierea de calciu cu antiacide alcalinizante (asociere frecvent folosită în terapia bolii ulceroase) duc la hipercalcemie și pot da nefropatie hipercalcemică. Interferența cu producția sau cu excreția acidului uric poate genera importante perturbări morfofuncționale renale: citostaticele, corticoizii, lactatul de sodiu, pirazinamida, diureticele cresc uricemia, în timp ce probenecidul, sulfinpirazona, antiinflamatoarele nesteroidiene, produșii de contrast iodați produc hiperuricozurie. Ca urmare a hiperuricemiei instalată acut poate apărea nefropatia uratică, prin precipitare intratubulară a cristalelor de acid uric. Cel mai frecvent, această eventualitate se întîlnește în cursul tratamentelor cu citostatice, cînd nu se iau măsuri de protecție renală (aport suficient de lichide, alcalinizarea urinei, inhibitori ai xantinoxidazei). Medicamentele care realizează niveluri constant crescute ale uricemiei favorizează apariția nefropatiei gutoase, caracterizată prin depozite interstițiale, glomerulare și vasculare de acid uric. Uricozuricele, în condițiile oliguriei cu urine acide, pot determina precipitarea uraților cu instalarea unei nefropatii obstructive. În mod asemănător produc leziuni renale agenții terapeutici care cresc nivelul seric sau excreția urinară a oxalaților (vitamina C, în doză mare, glicolii, metoxifluran).

Alt mecanism al nefrotoxicității este reprezentat de *acțiunea soluțiilor hipertone.* Indiferent de natura solutului (manitol, uree, dextrani micromoleculari, glucoză), aceste soluții produc leziuni tubulare (turgescență a nefrocitelor tubului contort proximal, cu reducerea lumenului) uneori greu reversibile.

Interferența cu mecanismele normale de reglare a început, relativ recent, să fie admisă ca factor de alterare a funcției renale.

Prostaglandinele și unii din metaboliții lor acționează ca modulatori ai hemodinamicii renale și ale unora din funcțiile renale. Deși s-a descris o acțiune directă a diverșilor derivați ai acidului arahidonic asupra nefrocitelor, se pare că mecanismul principal de reglare prin prostaglandine este dependent de modificarea hemodinamicii renale. Intervenţia lor este mai evidentă în situaţiile în care există un tonus vasoconstrictor crescut (depleţie volemică, scădere a capitalului sodic), situaţii în care filtratul glomerular poate depinde critic de diminuarea vasoconstricţiei arteriolelor renale produsă de prostaglandine. De aceea, folosirea corticoizilor, antiinflamatoarelor nesteroidiene — medicamente care deprimă biosinteza prostaglandinelor, prin inhibiţia prostaglandin-sintetazei — la bolnavii de ciroză hepatică, insuficienţă cardiacă, sindrom nefrotic, mai ales în asociere cu diuretice, poate duce la alterarea severă a funcţiei renale, mergînd pînă la insuficienţă renală acută.

Hormonul antidiuretic are un rol determinant în conservarea capitalului hidric. Efectul său se realizează la nivelul tubului contort distal şi al tubilor colectori, mediat prin 3′5′ c-AMP. Sărurile de litiu, dimetilclortetraciclina, metoxifluranul, antagonizează acţiunea vasopresinei, fie prin blocarea adenilciclazei, fie prin blocarea efectelor intracelulare a 3′5′c-AMP; ca urmare apare diabet insipid nefrogen. Prin creşterea secreţiei hipofizare de hormon antidiuretic sau prin intensificarea efectului său asupra nefrocitelor se realizează o discordanţă între cantitatea de apă excretată de către rinichi şi osmolaritatea plasmei (se elimină urine concentrate în condiţii de hipotonie plasmatică — sindrom Schwartz-Bartter). Clorpropamida (prin intensificarea acţiunii ADH asupra nefrocitelor), clorpromazina, carbamazepina, ciclofosfamida, vincristina (prin creşterea descărcării hipofizare de hormon antidiuretic) se află printre agenţii etiologici ai acestui sindrom.

Un alt factor de reglare supus intervenţiei medicamentelor este aldosteronul. Blocarea efectului său apare prin diureticele antialdosteronice (spironolactonă, amilorid, triamteren), în timp ce extractele de licviriţie (carbenoxolon), unii corticoizi realizează acţiune asemănătoare aldosteronului, producînd retenţie hidrică şi hipokaliemie.

Medicamentele pot leza rinichiul şi prin *mecanism obstructiv*. Obstrucţia poate fi produsă intrarenal sau la nivelul căilor urinare extrarenale. Blocarea canaliculelor renale poate apărea prin: uraţi, oxalaţi, sulfamide sau produşi de contrast iodaţi precipitaţi. La introducerea primelor generaţii de sulfamide, cele mai severe reacţii erau cele renale. Aceasta se datora solubilităţii lor scăzute, mai ales în condiţii de pH urinar scăzut. Sulfamidele din noile generaţii (sulfametoxazol, sulfafurazol) au o solubilitate mai mare şi, în consecinţă, un risc mai mic de precipitare. Produşii de contrast iodaţi cu eliminare preferenţială renală, utilizaţi pentru urografia intravenoasă şi pentru angiografii, în afară de efectul lor uricozuric, pot precipita cu proteinele Bence-Jones sau chiar cu proteinele Tamm-Harsfall în condiţiile de deshidratare impuse de examenul radiologic.

Obstrucţia căilor urinare extrarenale este relativ frecventă în cursul nefropatiei analgezice, cînd fragmente din papila necrozată migrează şi blochează ureterul. Anticoagulantele, prin hematurie şi formare de cheaguri, produc de asemenea oprirea fluxului urinar. Mai rar, poate apărea obstrucţia extrinsecă a căilor urinare extrarenale ca urmare a fibrozei retroperitoneale indusă de metisergid, practolol sau metil-dopa.

Unele medicamente produc o *creștere a nivelului seric al produșilor de retenție azotată* fără a determina însă leziuni renale. Tetraciclinele, cu excepția doxiciclinei, prin acțiunea antianabolică cresc concentrația sanguină a ureei; corticoizii prin creșterea catabolismului proteic au același efect; diureticele interferă cu excreția renală a ureei, creatininei, acidului uric, ceea ce antrenează o creștere a nivelului lor seric. S-au raportat scăderi ale *clearance*-ului la creatinină după tratamente cu cotrimoxazol fără alterări morfologice renale. Creatininemia poate fi crescută în cursul tratamentelor cu clofibrat, ca urmare a acțiunii toxice a medicamentului asupra mușchilor scheletici.

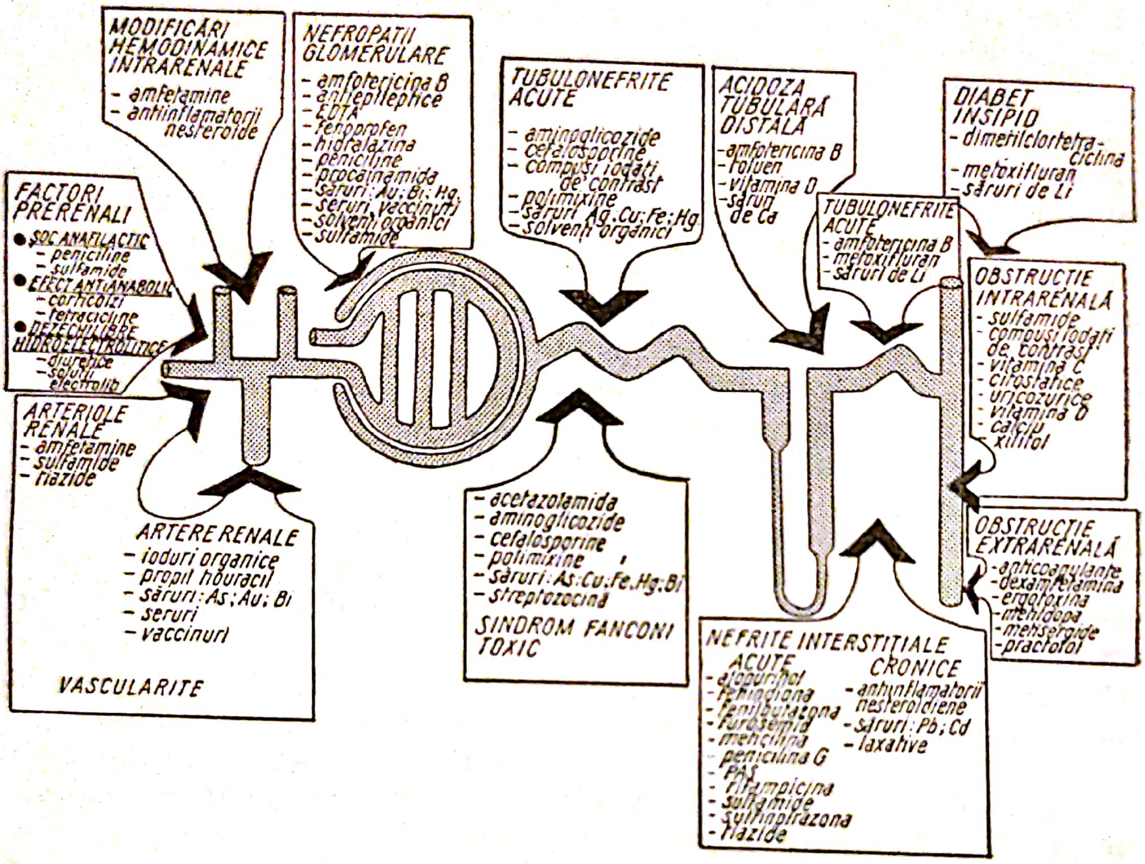

MODIFICĂRI HEMODINAMICE INTRARENALE
- amfetamine
- antiinflamatorii nesteroide
NEFROPATII GLOMERULARE
- amfotericina B
- antiepileptice
- EDTA
- fenoprofen
- hidralazina
- peniciline
- procainamida
- săruri: Au; Bi; Hg
- seruri, vaccinuri
- solvenți organici
- sulfamide
TUBULONEFRITE ACUTE
- aminoglicozide
- cefalosporine
- compuși iodați de contrast
- polimixine
- săruri Ag; Cu; Fe; Hg
- solvenți organici
ACIDOZA TUBULARĂ DISTALĂ
- amfotericina B
- toluen
- vitamina D
- săruri de Ca
DIABET INSIPID
- dimetilclortetraciclina
- metoxifluran
- săruri de Li
TUBULONEFRITE ACUTE
- amfotericina B
- metoxifluran
- săruri de Li
FACTORI PRERENALI
● ȘOC ANAFILACTIC
- peniciline
- sulfamide
● EFECT ANTIANABOLIC
- corticoizi
- tetracicline
● DEZECHILIBRE HIDROELECTROLITICE
- diuretice
- soluții electrolit
ARTERIOLE RENALE
- amfetamine
- sulfamide
- tiazide
OBSTRUCȚIE INTRARENALĂ
- sulfamide
- compuși iodați de contrast
- vitamina C
- citostatice
- uricozurice
- vitamina D
- calciu
- xilitol
ARTERE RENALE
- ioduri organice
- propil tiouracil
- săruri: As; Au; Bi
- seruri
- vaccinuri
VASCULARITE
- acetazolamida
- aminoglicozide
- cefalosporine
- polimixine
- săruri: As; Cu; Fe; Hg; Bi
- streptozocina
SINDROM FANCONI TOXIC
OBSTRUCȚIE EXTRARENALĂ
- anticoagulante
- dexamfetamina
- ergotoxina
- metildopa
- metisergide
- practolol
NEFRITE INTERSTIȚIALE
ACUTE
- allopurinol
- fenindiona
- fenilbutazona
- furosemid
- meticilina
- penicilina G
- PAS
- rifampicina
- sulfamide
- sulfinpirazona
- tiazide
CRONICE
- antiinflamatorii nesteroidiene
- săruri: Pb; Cd
- laxative

Fig. 30.3. Nivelurile de acțiune ale nefrotoxicelor (după Appel și Neu, modificat).

După cum se vede, variatele mecanisme patogenice implicînd nefrotoxicitatea interesează diverse structuri renale. În fig. 30.3 sînt ilustrate principalele niveluri de impact ale nefrotoxicelor.

În tabelul 30.24 sînt prezentate diversele forme de nefropatie medicamentoasă și drogurile care le produc.

Forme clinice. Existența unui mare număr de agenți nefrotoxici și a unei largi diversități de mecanisme patogenice determină manifestări clinice variate ale nefropatiei medicamentoase. Principalele forme clinice ale nefropatiei medicamentoase sînt următoarele:

Tubulopatiile determinate de nefrotoxice sînt relativ rare în practica curentă, în parte și din cauza recunoașterii lor dificile. Ele se instalează ca urmare a expunerii la doze mici de nefrotoxic, dozele mari determi-

Tabelul 30.24

Diversele forme de nefropatii medicamentoase și drogurile care le produc

---

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

Nefrite tubulointerstițiale acute

- — *Antibiotice și chimioterapice:*
  - Aminoglicozide (amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, streptomicina, tobramicina)
  - Cefalosporine (cefaloridina)
  - Polimixine (colistinmetat, polimixina B)
  - Peniciline (penicilina G, peniciline semisintetice)
  - Sulfamide, trimetoprim
  - Tetracicline
- — *Citostatice* (mitomicină C, cisplatin)
- — *Hidrocarburi*
  - a. nehalogenate: glicoli
  - b. halogenate: tetracloretilen, tetraclorura de carbon
- — *Metale și sărurile lor:* Ag, As, Au, Bi, Cu, Hg, Li, Fe, Sb, U
- — *Alte medicamente:* acetaminofen (supradozaj), fenacetina (supradozaj), streptozocina, produși iodați de contrast, acid acetilsalicilic, indometacin, ibuprofen, paracetamol, fenilbutazon.

Nefrite interstițiale acute

- — *Antibiotice și chimioterapice:*
  - Cefalosporine (cefalixina, cefalotina)
  - Chimioterapice (sulfamide, trimetoprim)
  - Chimioterapice antituberculoase (rifampicina)
  - Peniciline (ampicilina, carbenicilina, meticilina, nafticilina, penicilina G, oxacilina)
- — *Antiinflamatorii nesteroidiene:* fenazona, fenilbutazona, glafenina, acid mefenamic, acid acetilsalicilic, fenoprofen etc.
- — *Alte medicamente:* allopurinol, azatioprina, difenilhidantoina, fenobarbital, fenindiona, furosemid, PAS, săruri de Au, Bi, sulfinpirazona, tiazide, cimetidină

Glomerulonefrite acute

- — Amfetamine, penicilina G, penicilamina, solvenți organici, sulfamide, captopril

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ „PRE-RENALĂ“

- — Diuretice
- — Tetracicline
- — Corticoizi
- — Peniciline } reacții de hipersensibilitate cu șoc anafilactic
- — Sulfamide }

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ „POST-RENALĂ“

- a. Precipitare de cristale din:
  - — acid uric: uricozurice, citostatice
  - — oxalat: glicoli, metoxifluran, săruri de fluor, lactat de sodiu, vitamina C (doze excesive), pirazinamida, produși de contrast iodați
  - — calciu: vitamina D (doze excesive), săruri de calciu, fosfați
- b. Precipitare de alte substanțe:
  - — sulfamide
  - — produși de contrast iodați
  - — metotrexat

INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

Nefropatii interstițiale cronice

- — Analgezice
- — Săruri de Cd, Pb, Be

Uropatie obstructivă

- — Ergotamina, metisergide, metil-dopa, practolol, anticoagulante orale

---

Tabelul 30.24 (continuare)

Nefropatii glomerulare cronice
— Heroină (i.v.)
— Hidralazine, procainamidă (sindrom lupic indus)

SINDROM NEFROTIC
— Anticonvulsivante oxazolidinice, EDTA, fenoprofen, penicilamina, probenecid, tolbutamid, săruri de Au, Bi, Cu, Hg, Pb, seruri, vaccinuri (i.v.) heroină i.v., bacterii folosite i.v. în imunoterapia antineoplazică, captopril

TUBULOPATII
a. Sindrom Fanconi toxic: aminoglicozide, Ag, Bi, CCl_4, Hg, Pb, streptozocina
b. Acidoza tubulară renală: amfotericina B, dimetilclortetraciclina, penicilinei 6-mercaptopurina, săruri de Br, Li, tetracicline, perimate
c. Tulburări de excreție a apei:
  — diabet insipid nefrogen: dimetilclortetraciclina, Li, F, metoxifluran
  — retenție de apă: antiinflamatorii nesteroidiene, clorpropamida, glucocorticoizi, mineralocorticoizi, ocitocina

---

nînd nefrite tubulointerstițiale acute. Lezarea tubului contort proximal se caracterizează prin diferite grade de alterare morfologică și funcțională a nefrocitelor (distrofii granulovacuolare, grăsoase, hialine) cu menținerea structurii membranei bazale tubulare. Clinic se exprimă prin sindromul Fanconi toxic (proteinurie cu greutate moleculară mică, aminoacidurie, glicozurie, fosfaturie și acidoză), reversibil la încetarea expunerii. Cel mai frecvent, acest tip de tubulopatie a fost observat după folosirea de tetracicline degradate prin depozitarea îndelungată, în condiții improprii (produșii de degradare responsabili: anhidrotetraciclina, epianhidrotetraciclina). Mai pot fi întîlniți ca agenți determinanți: unele antibiotice (aminoglicozide, polimixine, cefaloridina), acetazolamida, sărurile de bismut, săruri ale metalelor grele (Hb, Pb).

Acidoza tubulară distală (acidoză cu urine alcaline și pierdere urinară de bicarbonați) este descrisă în contextul tratamentelor cu Amfotericina B, la cei expuși la solvenți organici de tipul toluenului (eventual toxicomanie pentru toluen), în intoxicațiile cu vitamina D. În ciuda nefrotoxicității, Amfotericina B este folosită în tratamentul micozelor sistemice datorită valorii sale terapeutice. Leziunile pe care le realizează pot interesa oricare din constituenții nefronului, dar impactul principal este cel tubular distal, afectarea glomerulară fiind interpretată ca secundară, ischemică. Anatomopatologic se remarcă distrofii tubulare mergînd pînă la necroză, calcificări ale cilindrilor intraluminali și ale interstițiului adiacent. Semnele precoce ale nefrotoxicității sînt: proteinurie, hematurie, leucociturie, cilindrurie, acidoza instalîndu-se ulterior. Menținerea unei diureze abundente, alcalinizarea urinelor, terapia corect dozată reprezintă măsurile minimale de protecție renală; la întreruperea tratamentului se constată în general remisie morfofuncțională renală.

Un alt sindrom tubular distal medicamentos este *diabetul insipid nefrogen*. Manifestările clinice constau în poliurie, polidipsie rezistente la administrarea de mineralocorticoizi și hormon antidiuretic. Osmolaritatea urinară este mult scăzută (nu se corectează după mineralocorticoizi sau antidiuretic), dar *clearance*-ul apei libere și filtratul glomerular sînt normale. În cazul demetilclortetraciclinei se propune o interferență cu sinteza și/sau acțiunile intranefrocitare ale 3′5′c-AMP pentru a explica manifestarea clinică. Demetilclortetraciclina, deși fără interes terapeutic ca antibiotic, se folosește în tratamentul sindromului de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (Schwartz-Bartter). Apariția în diabetului insipid la bolnavii tratați cu litiu a determinat investigarea substratului lezional, s-au descris inițial scăderi ale transportului apei libere pitresindependente, printr-un mecanism biochimic diferit de c-AMP; ulterior, paralel cu mărirea dozei, se instalează progresiv: leziuni ale organitelor nefrocitelor tubulare distale (mitocondrii și reticul endoplasmatic rugos), vacuolizări citoplasmatice, carioliză, necroze celulare. Diabetul insipid este reversibil, revenirea la funcția renală normală producîndu-se la cîteva săptămîni de la întreruperea terapiei. Într-un mod asemănător se comportă și anestezicul general metoxifluran, probabil prin ionul de fluor pe care îl include. Dealtfel, chiar sărurile de fluor pot da diabet insipid.

Nefritele tubulointerstițiale acute apar consecutiv unor doze mari de agent nefrotoxic și se însoțesc de obicei de insuficiență renală acută. Histologic, tabloul este dominat de leziunile distrofice tubulare, necrozele nefrocitare, tubulorexisul, obliterarea lumenului tubular cu cilindri și detritusuri celulare, edem și infiltratele inflamatorii interstițiale, tromboze ale arteriolelor și venulelor. Principalele droguri care le produc sînt prezentate în tabelul 30.24.

În cazul gentamicinei, toxicitatea se manifestă printr-o insuficiență renală acută cu debit urinar păstrat, instalată în decurs de cîteva zile. Semnele precoce constau în: proteinurie discretă, cilindrurie, microhematurie și leucociturie. Atingerea tubulară se evidențiază prin lizozimurie, eleminare crescută de lanțuri ușoare și de beta-2-microglobulină. Evoluția este regresivă (clinic și histologic) în decurs de 15—30 zile de la oprirea administrării, dar sînt raportate și cazuri care au necesitat hemodializă în perioada acută. Majoritatea bolnavilor care au dezvoltat nefrită tubulointerstițială acută cu IRA după administrarea de gentamicină, fie că aveau afecțiuni renale preexistente, fie că primeau și alte tratamente nefrotoxice (cefalosporine sau diuretice). Majoritatea celorlalte nefrotoxice (cu excepția antibioticelor) duc la insuficiențe renale acute evoluînd cu oligoanurie, legătura cauzală fiind evidentă și sugestivă pentru diagnostic.

Nefrotoxicitatea compușilor de contrast iodați este binecunoscută. Tehnicile moderne (angiografie, urografie în perfuzie), utilizînd cantități mari de iod, administrat rapid, sînt grevate uneori de efecte secundare renale. Leziunile renale interesează atît sectorul tubulointerstițial, cît și pe cel glomerular (distrofie a nefrocitelor mergînd pînă la tubulonecroză; obstrucție a lumenului tubular prin cristale de acid uric, detritusuri celulare, precipitate cu paraproteine sau cu proteine Tamm-Horsfall; necroze și hemoragii medulare; leziuni proliferative glomerulare; leziuni vasculare cu necroză corticală bilaterală). Patogenia este incomplet elucidată; se admite o combinație a mai multor mecanisme: toxicitate directă celulară a iodului, cristalurie urică crescută, efecte osmotice intrarenale, efect vasoconstrictor, idiosincrazie. Efectele nefrotoxice ale iodului tind să fie mai pronunțate la bolnavii de diabet zaharat cu nefropatii preexistente, la vîrstnici, deshidratați, hiperuricemici. Dealtfel, urografia este contraindicată la cei suferinzi de mielom multiplu sau de macroglobulinemie Waldenström.

Un tip aparte de nefrită tubulointerstițială acută, evoluînd de obicei cu insuficiență renală acută oligoanurică, este cea dată de sulfamide. Tipic ea se întîlnea în cazul sulfamidelor din primele generații (sulfatiazol, sulfadiazină), care se foloseau în doze mari și aveau o solubilitate redusă. Examenul microscopic punea în evidență: microcristalele precipitate în lumenul tubular (mai rar în interstițiu), leziuni necrotice ale nefrocitelor tubului contort distal, elemente inflamatorii în interstițiu. Clinic, tabloul era dominat de oligurie, hematurie, cristalurie, semne de insuficiență renală. Măsurile terapeutice includ: asigurarea unei diureze abundente, alcalinizárea urinelor, hemodializă pentru îndepărtarea sulfamidelor și protezarea funcțiilor renale. În prezent, acest sindrom nu se mai întîlnește cu aceeași frecvență, din cauză că noile sulfamide (sulfometoxazol, sulfafurazol) au o solubilitate mai mare. Totuși, s-au mai raportat reacții adverse de acest tip după doze excesive de sulfamide, sau după administrarea de acetazolamidă.

Nefritele interstițiale acute au fost descrise relativ recent, inițial pentru penicilinele semisintetice (meticilină); ulterior, numărul medicamentelor responsabile a crescut (vezi tabelul 30.24).

Nefropatia interstițială acută apare la bolnavi care au fost tratați îndelung cu medicamentul respectiv (peniciline), au făcut cure discontinue (rifampicina), au în antecedente reacții asemănătoare la medicamente înrudite structural. Nu apare relația netă doză-efect, caracteristică pentru tubulonefritele acute toxice. Manifestărilor clinice renale — IRA (de obicei oligoanurică, dar și cu debit păstrat), proteinurie redusă; hematurie macroscopică (element caracteristic), leucociturie — li se asociază manifestări extrarenale sugestive pentru un mecanism imunoalergic: erupții cutanate, poliartralgii, febră, eozinofilie sanguină sau urinară, nivel seric crescut al IgE. Morfologic, rinichii apar de dimensiuni crescute; la examenul microscopic se decelează infiltrate interstițiale cu limfoplasmocite și eozinocite, uneori (în cazul sulfamidelor) cu aspect granulomatos, cu celule gigante. Glomerulii sînt de aspect normal. Tratamentul constă în întreruperea expunerii, eventual corticoterapie (efectul clinic al corticoizilor pare a fi favorabil, dar nu este atestat încă prin studii controlate) și hemodializă de supleere pînă la reluarea funcției renale. Cu toate că leziunile sînt regresive, repetarea episoadelor acute poate duce la cronicizare.

În cursul terapiei cu litiu pot apărea diverse modificări funcționale și morfologice renale (nefropatia produsă de litiu): poliurie, intoxicație acută cu insuficiență renală acută (cu inhibiție a retroresorbției tubulare proximale și distale) și insuficiență cronică în care predomină limitarea capacității de concentrare a rinichilui, inițial reversibilă. Substratul morfologic al modificărilor funcționale menționate constă într-o fibroză interstițială focală sau difuză, cu infiltrație celulară redusă și modificări degenerative tubulare, uneori glomeruloscleroză și chisturi multiple mai ales în corticală.

Afectări interstițiale au mai fost semnalate și în cursul terapiei cu ciclosporină A în doze mari (vacuolizări ale epiteliului tubilor proximali, acumulări de mitocondrii gigante, fibroză interstițială) și cu inhibitori ai enzimei de conversie (Captopril). Complicațiile renale observate după ultimul medicament, mai ales inițial cînd era administrat în doze mai mari, au fost atribuite unor diverse mecanisme: nefrotoxicitate directă hipersensibilizare (nefrită interstițială acută), ischemie renală prin scădere rapidă a TA, tulburări ale autoreglării filtrării glomerulare (insuficiență renală), glomerulopatie membranoasă.

Nefropatiile interstițiale cronice de origine medicamentoasă au început să fie recunoscute odată cu stabilirea unei relații între utilizarea unor doze cumulate mari de analgezice nesteroidiene și leziunile renale interstițiale bilaterale la ceasornicarii elvețieni (Spühler și Zöllinger, 1953). De atunci, frecvența mare, gravitatea suferinței renale (2,7% din bolnavii tratați pentru insuficiență renală cronică în Europa, au nefropatii analgezice), controversele privind etiologia și patogenia au făcut din nefropatia analgezică prototipul nefropatiei medicamentoase (v. nefritele interstițiale toxic-medicamentoase).

Nefropatii interstițiale cu tendință la cronicizare mai pot apărea în cazul acțiunii persistente a medicamentelor care determină tulburări metabolice cu răsunet renal (kaliopenie, hipercalcemie, hiperoxalurie, hiperuricozurie).

O formă aparte de nefropatie interstițială este uropatia obstructivă instalată în cursul fibrozei retroperitoneale produsă uneori de metisergid, antiserotoninic utilizat în tratamentul migrenei și al sindromului carcinoid. Diagnosticul poate fi afirmat prin evidențierea anamnestică a consumului cronic și prin aspectul urografic: obstrucție ureterală în treimea medie, cu deplasare mediană a ureterelor. Tratamentul este chirurgical. Alături de metisergid, în etiologia acestui sindrom mai pot interveni: dexamfetamina, practololul, metil-dopa, ergotamina, unele antiinflamatorii, anticoagulantele (prin sîngerare retroperitoneală).

Nefropatiile glomerulare de origine medicamentoasă au o incidență mai redusă, în parte și din cauza subestimării diagnostice. Cele acute sînt mai frecvente decît cele cronice, deoarece apariția unei glomerulonefrite cronice presupune un tratament îndelungat cu medicamentul respectiv. Patogenia glomerulonefritelor medicamentoase este imunoalergică, iar aspectele morfopatologice sînt variate, mergînd de la nefropatii glomerulare cu leziuni minime, glomerulonefrite proliferative endocapilare, parieto-proliferative, focale și segmentare, pînă la glomerulonefritele extracapilare.

Manifestările clinice sînt reprezentate de: sindrom nefritic acut (tipic sau atipic), modificări ale sedimentului urinar (hematurie, cilindrurie), proteinurie, cărora li se pot asocia sindromul nefrotic, hipertensiunea arterială sau insuficiența renală. O serie de elemente cum ar fi: semne cutanate (erupții urticariene, purpură), artralgii, mialgii, leziuni pulmonare asociate, eozinofilia, pot sugera o patogenie imunoalergică atrăgînd atenția și asupra unei posibile etiologii medicamentoase. În general, nu există relație doză-efect, iar evoluția este imprevizibilă.

Primele nefropatii glomerulare medicamentoase au fost descrise la bolnavii tratați cu săruri de mercur sau bismut pentru lues. Ulterior, introducerea crizoterapiei în poliartrita reumatoidă le-a readus în actualitate. Sărurile de aur pot da o nefropatie glomerulară de tip extramembranos, manifestată clinic prin proteinurie (mergînd pînă la sindrom nefrotic) și hematurie; este posibilă și instalarea insuficienței renale. Întreruperea tratamentului duce, în general, la regresia simptomelor. Recent au fost descrise glomerulopatii membranoase și sindrom nefrotic în cursul tratamentului cu Captopril.

Sindromul nefrotic de etiologie medicamentoasă a fost descris în glomerulonefritele datorite diverselor droguri (vezi tabele 30.25).

Tabelul 30.25

Nefropatii glomerulare medicamentoase

(după Sachs R. și Lagrue G. — modificat)

Tipul nefropatiei	Nefropatii glomerulare cu leziuni minime	Nefropatii glomerulare cu depozite extramembranoase	Nefropatii glomerulare asociate cu vascularite	Nefropatii glomerulare extracapilare
Medicament responsabil	Antiepileptice Oxazolidinice Fenoprofen	Săruri Au, Bi, Hg, EDTA D-Penicilamină Pirazoli Captopril	Sulfamide (antibacteriene și hipoglicemiante) Diuretice tiazidice Seruri și vaccinuri Chinina Hidralazina Peniciline	Peniciline D-Penicillamina Solvenți organici
Mecanism patogenic	?	Tip III	Tip III	Tip II
Manifestare renală	Sindrom nefrotic	Sindrom nefrotic Hematurie microscopică (Proteinurie) (IR)	Hematurie (macro/microscopică) Proteinurie variabilă, IR	IR rapid progresivă Hematurie Proteinurie moderată
Manifestări asociate	—	Erupții cutanate Artralgii	Purpură, artrită Angeită necrotică	Semne pulmonare (hemoptizii)
Evoluție	Reversibilă la eliminarea medicamentului	Lent reversibilă	Evoluție gravă, imprevizibilă	Evoluție gravă
Scheme terapeutice rezultate	Corticoizi +++ Imunodepresive ++	Posibil eficace: — corticoizi ± — imunodepresive +	Corticoizi? Imunodepresive?	Imunodepresive ± Corticoizi?

O altă manifestare glomerulară se întîlneşte în cadrul vasculitelor induse de medicamente, în care sulfamidele (antibacteriene sau hipoglicemiante) deţin rolul principal, dar mai pot fi întîlnite diureticele tiazidice, penicilina G şi derivaţii, chinina, hidralazina. Este cunoscută inducerea unui sindrom lupic iatrogen prin hidralazine; spre deosebire de boala lupică, în care atingerea renală este frecventă (peste 60% din cazuri), în sindromul lupic iatrogen atingerea renală este excepţia (sub 6% din cazuri).

Glomerulonefrite cu evoluţie gravă, subacută, s-au descris după administrarea de peniciline şi D-penicillamina sau după expunerea la solvenţi organici. În unele cazuri, au fost observate şi leziuni pulmonare de tip alveolar, iar tabloul histologic a fost de glomerulonefrită extracapilară, ridicînd problema unei analogii cu sindromul Goodpasture.

Măsura terapeutică dovedită a avea eficienţă este întreruperea terapiei incriminate, cît mai precoce de la manifestarea reacţiei adverse renale. Aceasta implică o urmărire atentă a funcţiei renale în cursul oricărui tratament potenţial nefrotoxic (examene de urină repetate, determinări periodice ale produşilor de retenţie azotată). Corticoterapia şi imunodepresivele au eficacitate variabilă.

În tabelul 30.25 sînt prezentate sintetic principalele tipuri de nefropatii glomerulare medicamentoase atestate, cu caracterele patogenice, manifestările clinice uzuale şi măsurile de tratament.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ANDERSON R. J., GAMBERTOGLIO J. G., SCHRIER R. W. — Fate of drugs in renal failure, în: The Kidney (sub red. BRENNER B. M., RECTOR F. C.), Ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1976, p. 1911—1948.
2. APPEL G., NEU H. C. — The nephrotoxicity of antimicrobial agents, *New Engl. J. Med.*, 296, 12, 663—670.
3. BENNETT W. N., PORTER G. A., BAGBY SUSAN, McDONALD W. J. — Drugs in renal disease, Ed. Churchill Livingstone, Londra, 1978.
4. BERTHOUX F. C. — Le maniement des médicaments dans l'insuffisence rénale (aigue ou chronique), *Lyon méd.*, 1979, *242*, 20, 661—680.
5. BOSSINI A. — Farmaci et rene, *Med. Int.*, 1973, 17.
6. LANT A. F. — Renal excretion and toxicity of drugs, în: Renal disease (sub red. Sir DOUGLAS BLACK), Ed. Blackwell, Oxford, 1977.
7. MAHER J. — Toxic nephropathy, în: The Kidney (sub red. *Brenner B. M., Rector F. C.*), Ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1976, p. 1355—1395.
8. SACHS R. N., LAGRUE G. — Problèmes de pharmacologie en néphrologie, în: Pharmacologie clinique; bases de la thérapeutique (sub red. *Giroud P. J., Mathé G., Meynek G.*), Ed. Expansion Scientifique Française, Paris, 1979, p. 2182—2193.
9. SIBILLE M. — Effects rénaux des anti-inflammatoires nonstéroidiens, *Lyon méd.*, 1982, 247, 7, 327—337.
10. URSEA N. — Nefropatia medicamentoasă, în: Terapeutica medicală (sub red. *Păun R.*), Ed. Medicală, Bucureşti, 1982, p. 445—489.

31

IMUNOLOGIA BOLILOR RENALE

Introducere. Unul din cele mai semnificative progrese din ultimul pătrar al veacului privind înțelegerea patogeniei bolilor renale îl constituie recunoașterea rolului important jucat de procesele imunologice anormale în geneza multor forme de leziuni renale.

Leziunile glomerulare, destul de incomplet cunoscute pînă acum două decenii, au început să se clarifice datorită următoarelor modalități de investigație:

1. *Biopsia renală*, care a permis studiul leziunilor renale și în special al celor glomerulare, într-un stadiu precoce al afecțiunii, înainte de a interveni un proces fibros sau scleros. Colorații specifice (impregnarea argentică și colorații tricrome pentru proteine) au permis cunoașterea mai exactă a diverselor elemente ale glomerulului normal și alterările sale în stadiul inițial al glomerulonefritelor.

2. Utilizarea *tehnicilor de imunohistochimie*, care, prin marcajul serurilor imune cu fluorocromi sau peroxidază, a permis recunoașterea și identificarea, la nivelul leziunilor, a prezenței anumitor proteine implicate într-o reacție imunitară: diverse imunoglobuline, fracțiuni de complement, eventual antigen specific sau proteine care semnalează procese de tromboză, ca fibrina și derivații săi.

3. *Microscopia electronică*, care a permis recunoașterea unui anumit număr de leziuni sub aspectul lor ultrastructural.

4. Aplicațiile din ce în ce mai întinse ale *tehnicilor imunologice*, care prin studiul complementului și fracțiunilor sale, cu detectarea de anticorpi specifici, de anumite antigene exogene și endogene, de evidențiere a complexelor imune circulante, au ajutat la aprofundarea înțelegerii laturii imune a proceselor nefrologice.

5. Analiza *comportamentului imunitar* al subiecților cu nefropatii glomerulare, care a contribuit la adîncirea cunoașterii mecanismelor imunitare visceropatogene.

6. *Studiul biochimic* al diverselor componente ale glomerulului, care a permis o mai bună cunoaștere a naturii și compoziției membranei bazale a capilarelor glomerulare.

Aceste diverse modalități de investigație au dus rapid la posibilitatea separării diverselor nefropatii glomerulare cu recunoașterea, la început, a mai multor entități anatomice, definite prin anomalii lezionale particulare, avînd anumite caractere clinice și biologice precise și implicînd un prognostic și indicații terapeutice diferite. Fiecare din aceste entități are caractere proprii prin care poate fi identificată, pe de o parte clinic și evolutiv, și pe de altă parte, biologic și, mai ales, imunologic.

Individualitatea nosologică și intervenția proceselor imunologice în aceste diverse forme este confirmată prin argumente care se pot rezuma astfel:

1. La subiecții atinși de nefropatie glomerulară cronică, practica biopsiilor renale repetate arată că se regăsesc la un același bolnav același tip de leziune și nu există, la marea majoritate a cazurilor, forme de trecere între diversele forme anatomopatologice.

2. Studiul biologic (proteinuria, hematuria), exprimînd o creștere a permeabilității capilare glomerulare iar studiul histologic arătînd modificarea capilarelor bazale, asociate eventual cu o creștere sau o proliferare a celulelor epiteliale pericapilare sau a macrofagelor tijei intercapilare (celulele mezangiale), pun în evidență alterări care se aseamănă cu cele ale reacțiilor de hipersensibilitate. Observația la examenul prin imunofluorescență, în anumite cazuri, de depozite de imunoglobuline, de complement sau fibrină, aduce un argument mai precis pentru stabilirea participării proceselor imunologice.

3. În caz de evoluție spre insuficiență renală cronică, necesitînd transplantarea, poate surveni o recidivă a nefropatiei glomerulare pe rinichiul grefat. Aceasta reproduce cu aceleași caracteristici clinice, histologice și serologice nefropatia glomerulară inițială de care era atins subiectul.

Astfel, individualitatea acestor diverse forme anatomo-clinice este certă, indicînd totodată că *primum movens* al leziunilor glomerulare este extrarenal, dependent de un mecanism situat în organismul însuși, deoarece grefonul străin suferă la rîndul său aceleași procese patologice.

Mecanismele elementare responsabile de aceste leziuni au putut fi parțial elucidate și rolul fenomenelor imunitare apare, actualmente, pe primul plan.

În desfășurarea reacțiilor care duc la lezarea rinichiului, mai ales în nefropatiile glomerulare, procesele imunologice sînt considerate ca factor patogenic parțial sau chiar principal. În sistemul normal de apărare a organismului există o fază primară, specifică, de recunoaștere și una nespecifică, inflamatorie sau fază electoare (fig. 31.1).

În primele etape ale recunoașterii specifice, sistemul imun joacă un rol important, în care este indusă evoluția fazei efectoare, prin reacția și agresiunea față de antigenul (Ag) străin sau este împiedicată desfășurarea fazei efectoare, prin toleranța specifică, de exemplu, față de componentele proprii.

Fixarea și activarea componentelor complementului (C), eliberarea enzimelor lizozomale și activarea celulelor inflamatorii joacă un rol important în inducerea fazei inflamatorii, nespecifice. Procesul inflamator decurge apoi după legi proprii în fiecare organ, regiune, țesut.

Pe lîngă reacțiile imune specifice, în ultimii ani se cunoaște o activare nespecifică a C prin activarea primelor sale componente, respectiv activarea properdinei de către endotoxine, factori nefritici, imunoglobulina A agregată și polizaharide.

Deși pentru multe boli renale au fost evidențiate detalii fine ale acestor procese imunologice anormale, există încă lacune ale cunoașterii, atît în ceea ce privește evenimentele inițiatoare, cît și factorii etiologici implicați în bolile renale.

Pentru clarificarea cadrului conceptual, imunopatogeneza leziunii renale a fost simplificată la cîteva mecanisme imunopatologice fundamentale.

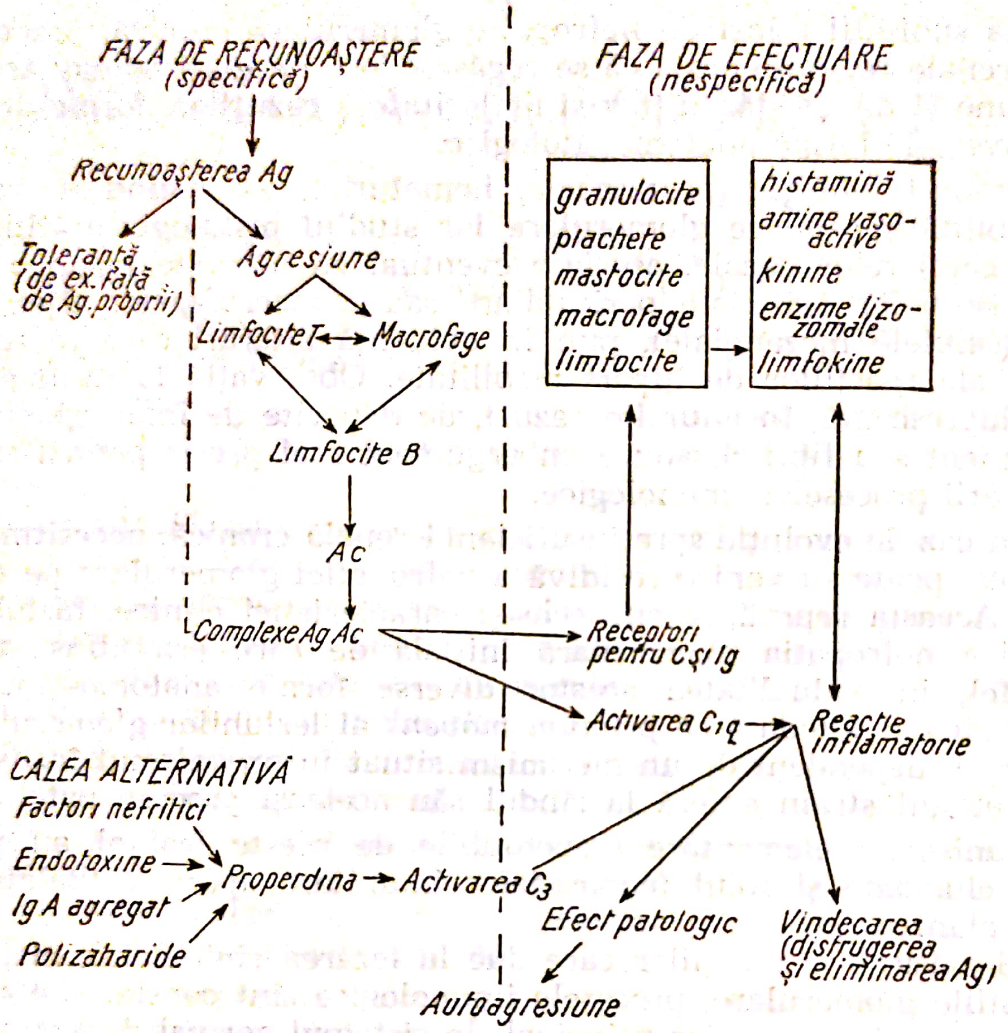

FAZA DE RECUNOAȘTERE
(specifică)
FAZA DE EFECTUARE
(nespecifică)
Recunoașterea Ag
Toleranță (de ex. față de Ag. proprii)
Agresiune
Limfocite T
Macrofage
Limfocite B
Ac
Complexe Ag Ac
granulocite
plachete
mastocite
macrofage
limfocite
histamină
amine vasoactive
kinine
enzime lizozomale
limfokine
Receptori pentru C și Ig
Activarea C_{1q}
Reacție inflamatorie
CALEA ALTERNATIVĂ
Factori nefritici
Endotoxine
Ig A agregat
Polizaharide
Properdina
Activarea C_3
Efect patologic
Vindecarea (distrugerea și eliminarea Ag)
Autoagresiune

Fig. 31.1. Schema principalelor procese patologice implicate în lezarea rinichiului.

I. Unul din mecanisme implică reacția unui anticorp circulant cu un antigen renal *in situ*. Acest mecanism stă la baza nefropatiilor denumite cu „anticorpi antimembrană bazală“.

II. Al doilea mecanism patogenic, cel mai frecvent în bolile renale umane, este constituit de depozitarea complexelor imune circulante, formate din antigen și anticorp, în structurile renale. Acest mecanism constituie substratul imunopatologic al „nefropatiilor mediate prin complexe imune“.

III. Spre deosebire de mecanismele de mai sus, care sînt bine stabilite, mai puțin clarificat este mecanismul care implică „procesele imune mediate celular“. Rolul celulelor sensibilizate specific, care acționează independent de anticorpi, precum limfocitele T ucigașe (LcTK) și limfocitele nativ ucigașe (LcNK), precum și citotoxicitatea mediată celular anticorpodependentă (ADCC) nu au putut fi stabilite ferm, cu excepția unui singur exemplu şi anume respingerea alogrefei renale la pacienţii nesensibilizaţi, reacţie mediată celular.

IV. Al patrulea mecanism implicat în patogeneza leziunilor glomerulare îl constituie activarea anormală a cascadei căii alternative a sistemului complement.

LEZIUNEA RENALĂ MEDIATĂ PRIN ANTICORPI ANTIMEMBRANĂ BAZALĂ GLOMERULARĂ

Acest tip de leziune imună implică reacţia unui anticorp (Ac) circulant cu antigenul (Ag) renal corespunzător *in situ*. Antigenele intrinseci ale rinichiului sau antigene străine rinichiului, dar legate ferm de ţesutul renal printr-o reacţie imunologică sau biochimică specială, prezente în membranele bazale ale capilarelor glomerulare sau tubulare şi anticorpii direcţionaţi specific contra acestor antigene membranare constituie primele componente ale mecanismului cunoscut ca „boală cu anticorpi antimembrană bazală Ac antiMB" realizînd o reacţie imunitară „citotoxică", (tipul II de hipersensibilitate, după clasificarea Gell-Coombs).

Leziunea renală prin reacţia imună antimembranară nu poate fi înţeleasă fără cunoaşterea datelor actuale privind structura biochimică complexă a membranei bazale glomerulare (MBG) care constituie suportul înaltei ei funcţionalităţi, iar în anumite condiţii patologice şi substratul unei puternice autoantigenicităţi.

STRUCTURA BIOCHIMICĂ A MBG

Structura biochimică a MBG este constituită din mucopolizaharide şi mucoproteine în stare de gel hiperhidratat, în interiorul căruia există o reţea fină de fibrile care reţine moleculele ce depăşesc 110 Å şi lasă să treacă apa şi micromoleculele.

Starea de gel hiperhidratat a glicoproteinelor membranare ar fi întreţinută de proporţia diferitelor legături de hidrogen sau hidrofobice, de punţi disulfidice şi alte tipuri de legături covalente între glicoproteinele conţinînd lanţuri heteropolizaharidice. Fracţiunea glucidică a MBG reprezintă 8% din greutatea uscată şi se repartizează în două tipuri de lanţuri oligozaharidice: un dizaharid conţinînd, în cantităţi echimoleculare, glucoză şi galactoză legate de hidroxilizină printr-o legătură azidică şi o fracţiune heteropolizaharidică, formată din galactoză, manoză, fucoză, hexozamină şi acid sialic şi legată de asparagină printr-o legătură glicozilaminică (Mahieu, 1975).

Solubilizarea MBG prin colagenază, existenţa unităţilor dizaharidice identice cu cele din colagen, digestia MBG cu pronază, ducînd la izolarea de fracţiuni glicoproteice cu greutate moleculară 108 000, cu anumite proprietăţi chimice şi electroforetice de lanţuri α_1 de colagen (Kefalides, 1971), au sugerat o mare similitudine chimică între materialul membranar cu lanţuri dizaharidice şi colagen. Totuşi, glicoproteinele MBG prezintă faţă de colagen diferenţe atît calitative, cuprinzînd în plus cistină şi 3-OH-prolină, cît și cantitative, avînd o cantitate mult mai mare de hidroxilizină, glucoză și galactoză. Din cauza acestor diferențe, Kefalides a numit acest material cu lanțuri dizaharidice din MBG *collagen-like* iar glicoproteinele cu lanțuri heteropolizaharidice *non-collagen-like material*. Aceste glicoproteine, unite între ele prin punți disulfidice și alte tipuri de legături, polimerizează sub forma materialului membranar insolubil al MBG.

Antigenicitatea MBG a fost demonstrată imunochimic pentru prima dată în 1951 de Krakawer și Greenspon, care au studiat proprietățile chimice și imunologice de MBG izolate, deși încă din 1900 Lindemann produsese o nefrită la iepure prin injectarea unui ser de la un cobai imunizat cu extracte totale de rinichi de iepure, iar Masugi, în 1933, făcuse prima descriere histologică a glomerulonefritei experimentale, arătînd că glomerulii constituie sediul unei reacții exsudative precoce și unei infiltrații cu polimorfonucleare neutrofile, evoluînd apoi spre o glomerulonefrită membrano-proliferativă.

Ulterior, Steblay, în 1962, demonstrează posibilitatea dezvoltării unei autoimunități anti MBG imunizînd oi cu MBG omologă.

Din acest moment, prin transferul glomerulonefritei (GN) la animale (oi) normale, prin eluat de parenchim renal de animal (oaie) nefritic, se aduce un argument puternic și în favoarea rolului patogen al autoanticorpilor anti MBG și, paralel cu studiile ce au ca scop identificarea Ag renal, încep să se desfășoare și studiile privind mecanismele de apariție a autoanticorpilor anti MBG.

Evenimentele de apariție a autoantigenicității se desfășoară aproape simultan cu cele de autoimunitate iar gradul leziunii îl determină mai ales declanșarea, pe care o produce reacția auto-AgMBG auto-Ac anti-MBG, asupra sistemelor intermediare efectoare, lezionale, majore, ca sistemul complement, sistemul celular, sistemul coagulării, sistemul kininelor, peptidele vasoactive, aminele vasoactive, atît la nivel local, cît și la distanță.

După demonstrarea faptului că MBG conține situsurile antigenice responsabile de inducerea nefrotoxicității serurilor antirinichi, s-a constatat că această proprietate aparține nu numai MBG ci și altor MB, ca a alveolelor pulmonare, a tubilor renali, a placentei și au început cercetări la nivel molecular pentru stabilirea naturii exacte a acestor situsuri.

Deși situsurile antigenice membranare sînt recunoscute a fi de natură glicoproteică, rămîne încă un subiect de studiu dacă gruparea antigenică determinată se găsește în lanțurile heteropolizaharidice sau în lanțurile dizaharidice.

Purificarea totală a antigenelor a fost în final realizată prin focalizarea izoelectrică în gradient de amfoliți de pH 3 pînă la 10, materialul antigenic membranar situîndu-se la punctele izoelectrice 4,5 și 4,8, ce a fost apoi fracționat prin electroforeză preparativă pe gel de poliacrilamidă. S-au obținut, astfel, fracțiuni omogene cărora li s-a analizat prin reacții specifice compoziția în glucide și aminoacizi pentru caracterizarea chimică.

În tabelele 31.1 și 31.2, sînt prezentate datele cu privire la compoziția în aminoacizi și în glucide a Ag glomerulare și tubulare, comparată cu aceea a materialului membranar de plecare și a glicoproteinelor purificate prin focalizare izoelectrică, după Mahieu (1975).

Concluziile cercetărilor asupra naturii situsurilor antigenice, pînă în momentul de față, furnizează următoarele date:

a) Toate MB: glomerulară, tubulară, pulmonară, placentară, deci din țesuturi bogate în capilare, conțin situsuri antigenice, permițîndu-le să reacționeze cu Ac anti-MB.

b) Situsurile antigenice sînt prezente în glicopeptidul conținînd unități dizaharidice (glucoză-galactoză).

Tabelul 31.1

Compoziția în aminoacizi a antigenelor glomerulare și tubulare comparată cu a MB de plecare (a) sau cu aceea glicoproteinelor membranare purificate prin focalizare izoelectrică (b)

Acizi aminați	MBG (a)	MBT (a)	Glicoproteine		Atingene	
			glomerulare (b)	tubulare (b)	glomerulare	tubulare
Acid cisteic	21	8	23	21	24	21
3-OH-prolină	6	3	8	5	10	6
4-OH-prolină	58	88	58	55	65	64
Acid aspartic	72	57	82	80	74	70
Treonină	39	25	39	38	38	36
Serină	48	40	48	44	42	42
Acid glutamic	96	82	96	107	90	93
Prolină	61	91	61	62	64	62
Glicină	199	284	198	218	233	237
Alanină	66	89	56	69	51	58
Valină	41	32	41	38	41	40
Metionină	18	11	18	13	17	13
Izoleucină	35	23	35	36	30	37
Leucină	79	44	79	73	76	75
Tirozină	19	11	19	18	16	19
Fenilalanină	30	21	30	28	27	27
Hidroxilizină	19	13	21	17	27	20
Lizină	28	24	29	15	20	23
Histidină	16	8	15	10	13	13
Arginină	49	46	44	43	42	44

Tabelul 31.2

Compoziția în glucide a antigenelor glomerulare și tubulare comparată cu MB de plecare (a) sau cu a glicoproteinelor membranare purificate prin focalizare izoelectrică (b)

Glucide	MBG (a)	MBT (a)	Glicoproteine		Antigene	
			glomerulare (b)	tubulare (b)	glomerulare	tubulare
	mg/100	mg. prot.	mg/100	mg. prot.	mg/100	mg. prot.
Glucoză	2,5	1,6	2,6	2,2	3,05	2,64
Galactoză	2,9	1,8	2,9	2,5	3,48	3,10
Manoză	1,2	1,0	1,1	0,95	0,89	0,75
Frucoza	0,6	0,46	0,5	0,45	0,41	0,39
Hexoză	1,35	1,29	1,4	1,35	1,05	1,01
Acid sialic	1,10	0,51	1,05	0,52	0,74	0,41

c) Gradul de accesibilitate la situsurile antigenice al Ac circulanți anti-MB este maximal la nivelul MB al rinichiului, datorită fenomenelor de filtrare glomerulară în care MBG are rol major.

d) Ag MBG și Ag MBT prezintă diferențe biochimice foarte mici.

MECANISME POSIBILE DE APARIȚIE A AUTOANTICORPILOR

a) *Eliberarea mărită în circulație și urină a unor componente antigenice membranare.* Se consideră că în metabolizarea MBG există etape de mică fragmentare a ei, fragmentele rezultate fiind în condiții normale metabolizate la nivelul celulelor podocitare și mezangiale. În condițiile în care, mecanismele ce participă la degradarea și, totodată, la reînnoirea MBG sînt depășite, trec în cantități sporite în circulație și chiar în urină cantități de Ag membranare care pot scădea sau chiar împiedica autotoleranța și stimula în același timp producerea de Ac anti MBG. Deși autoanticorpii produși au aceeași afinitate de fixare pe structurile antigenice ale MBT, ale MB alveolare sau placentare, fixarea lor este favorizată la nivelul MBG datorită fenomenelor de filtrare glomerulară. În acest context, se poate discuta posibilitatea ieșirii din starea de sechestrare a antigenelor de MB pulmonară și, astfel a declanșării apariției unor autoanticorpi față de Ag autologe. Nefrotoxicitatea acestor autoanticorpi produși de prezența Ag de membrană alveolară pulmonară este identică cu cea a Ac proveniți ca răspuns la antigenele membranare glomerulare. Odată prezenți, gradul de toxicitate depinde de gradul de accesibilitate la situsurile antigenice membranare, de cantitatea sintetizată de Ac nefritigeni și mai ales de cantitatea fixată pe MBG, precum și de capacitatea de activare a sistemelor de mediatori, mai ales a activării cascadei componentelor complementului.

Alături de mecanismul de eliberare a Ag membranare glomerulare, s-a studiat și posibilitatea implicării proteazei lizozomale a polimorfonuclearelor în patogeneza GN, constatîndu-se că în GN rapid progresivă sau în GN acută oligurică, probele de urină ale pacienților conțin Ag de MBG, proteaze acidă și neutră, precum și elastaze iar la biopsie este prezent un mare număr de polimorfonucleare.

Enzimele găsite în urina pacienților erau caracterizate prin identitate cu proteazele lizozomale ale polimorfonuclearelor (PMN). Examenele în imunofluorescență (IF) au relevat mai multe tipuri imunopatologice de enzime capabile să degradeze MBG umană *in vitro*.

b) În afară de eliberarea în circulație în cantitate sporită față de normal a propriilor antigene membranare, datorită unor modificări de micromediu înconjurător celula și/sau biochimic, antigenele rămînînd intacte, există și posibilitatea ca *antigenele autologe să sufere o modificare intrinsecă, în urma unei leziuni tisulare* și să inducă apariția de autoanticorpi membranari atît față de antigene membranare modificate, cît și față de antigene autologe normale din structura MBG.

c) O altă situație posibilă de apariție a autoantigenicității membranare este cea în care se *modifică structura suportului determinantului antigenic sub influența, mai ales, a diferiților agenți exogeni*, ca: virusuri, substanţe chimice, bacteriene, mai ales a acelora cu eliminare prin rinichi.

d) *Mecanismele de autoimunitate membranară prin reacţie încrucişată este cel în care Ag reacţionează cu Ag membranar glomerular, deşi formarea lui a fost indusă de alt Ag.* Exemplul clasic este dat de imunizarea cu streptococ beta-hemolitic ce are determinanţi antigenici asemănători cu cei din MBG, situaţie în care Ac faţă de streptococ reacţionează apoi cu Ag membranar glomerular.

Exemplele pot fi înmulţite, ţinînd cont de structura situsurilor antigenice ale MBG, prezentate mai sus (tabelul 31.1 şi tabelul 31.2) şi de structura polizaharidică a unor germeni.

De asemenea, atît în serul, cît şi în urina umană, s-au evidenţiat antigene *cross*-reactive cu MBG. Cantităţi sporite de antigene *cross*-reactive cu MBG s-au evidenţiat în ser şi după nefrectomie. Chiar dacă antigenele de MBG serice sau urinare ar rezulta numai din *turnorver*-ul normal al MBG există, cel puţin teoretic, posibilitatea, ca, în anumite condiţii, de rupere a toleranţei imune, prezenţa lor să declanşeze apariţia de autoanticorpi anti MBG.

e) A cincea posibilitate de apariţie a autoimunităţii anti-MBG în boli renale este eventualitatea *ataşării unui medicament de structurile renale, respectiv MBG.* Medicamentul (de exemplu, penicilina, meticilina) poate acţiona în acest caz ca un Ag implantat într-un mod similar cu imunoglobulina străină din faza autologă a nefritei serice nefrotoxice.

f) Imunizarea antimembrană glomerulară a mai putut fi indusă, în mod nedorit, în primele zile după transplantul renal, cînd pentru suprimarea reacţiei alogrefei, s-a folosit *ser antilimfocitar heterolog contaminat cu anticorpi faţă de antigene MBG umane şi s-a produs nefrita serică nefrotoxică la primitori.*

g) De asemenea, în cazurile în care *rinichiul transplantat are antigene diferite de ale primitorului,* pot apărea anticorpi circulanţi faţă de structurile renale. Reacţia acestor anticorpi cu structurile membranare din rinichiul donatorului este considerată în acelaşi cadru ca şi nefrita serică nefrotoxică.

h) O altă posibilitate de apariţie a autoimunităţii antimembranare este situaţia în care se procedează la *imunizarea intenţionată a animalelor cu extracte purificate de MBG, singure sau împreună cu adjuvanţi.* Aceste extracte posedă oarecare asemănare cu antigenele membranare proprii inducînd o autoimunitate atît faţă de antigenele autologe, cît şi o imunitate antimembranară faţă de extractul membranar introdus.

i) În sfîrşit, un alt mecanism posibil de producere a autoimunităţii antimembranare glomerulare şi/sau tubulare, *incriminează modificări ale sistemului celular de recunoaştere a propriilor constituenţi.* Această posibilitate este susţinută de faptul că leziunea renală progresivă din modelele experimentale cu inducere activă de boală cu autoanticorpi este dependentă de o sursă permanentă de anticorpi. Se consideră că este posibilă, în anumite situaţii, o pierdere a toleranţei naturale faţă de antigenele autologe. Deşi mecanismul precis al producerii acestui fenomen nu este clarificat, cercetătorii sugerează că ar fi posibil ca limfocitele T helper să interacţioneze cu limfocitele B dormante, nestimulate, dar genetic programate să sintetizeze anticorpi faţă de proprii constituenţi.

Expansiunea acestor clone B interzise, autoreactive, duce la producerea de anticorpi circulanți. În același mecanism de modificări ale sistemului celular de recunoaștere a selfului se consideră că e posibilă și modularea activității limfocitelor T supresoare.

În situația inducerii active de boală cu autoanticorpi, prin imunizare cu extracte membranare și adjuvanți, anticorpul fiind endogen este totodată neimunogen și faza autologă de perpetuare a leziunii glomerulare care să ducă la boala cronică nu s-ar produce.

Totuși, în mod excepțional, pot apărea și anticorpi antiidiotip, proces suficient pentru perpetuarea bolii.

Natura autoanticorpilor antimembranari glomerulari și caracteristicile lor au putut fi clarificate după studii laborioase de extracție a membranelor bazale glomerulare.

Din MBG și MBT s-au preparat antigenele membranare glomerulare și tubulare cu înaltă purificare și apoi s-a putut trece la evidențierea autoanticorpilor anti-MBG și anti-MBT și la studiul lor. Autoanticorpii antimembranari glomerulari fiind de natură IgG, IgM și foarte rar IgA, modalitățile de evidențiere au fost făcute atît *in vivo* cît și *in vitro*, atît la om, cît și experimental.

METODE DE EVIDENȚIERE A ANTICORPILOR ANTIMEMBRANARI

a) *Dozajul radioimunologic* folosește soluție de polietilenglicol 20% pentru detectarea și tratarea anticorpilor antimembrană bazală glomerulară în serul pacienților. Controlul reproductibilității dozajului radioimunologic se verifică prin calculul coeficientului de variație (CV). Același principiu se folosește și pentru dozajul radioimunologic al Ac anti-MBG eluați de la nivelul glomerular pentru determinarea Ac anti-MBG fixați glomerular.

b) O altă metodă de determinare a Ac circulanți anti-MBG folosește *hemaglutinarea pasivă*, în care hematiile de oaie, învelite cu antigenele membranare, sînt incubate cu serul antimembrană bazală glomerulară. Anticorpii reacționează cu antigenele membranare și provoacă astfel o hemaglutinare. Dacă mediul de incubație conține simultan antigen membranar 1 liber, Ac anti-MBG reacționează cu el și atunci se constată inhibiția hemaglutinării. Tehnica se poate utiliza și pentru determinarea Ac anti-MBG eluați.

c) *Testul inhibiției migrării leucocitare* constă în incubarea celulelor limfoide ale pacientului cu Ag MBG sau Ag MBT. Dacă celulele limfoide au fost sensibilizate la aceste antigene, ele eliberează în mediul de incubație un factor care inhibă migrarea leucocitelor, constatîndu-se diminuarea suprafeței de migrare a celulelor leucocitare. Deși acest test este indirect, are deosebită valoare pentru evidențierea activității de imunitate antimembranară glomerulară sau tubulară a limfocitelor bolnavului.

d) *Testul rozetelor indirecte* cu Ag glomerulare și tubulare, folosește pentru detectarea imunității antimembranare glomerulare sau tubulare tehnica de amestecare a celulelor limfoide ale pacientului cu propriile hematii acoperite în prealabil cu antigene membranare glomerulare sau tubulare. Dacă celulele limfoide sînt deja sensibilizate la antigenele membranare, apare fenomenul de rozetă, constînd din fixarea a minimum 4 hematii acoperite cu antigen pe locurile receptoare de pe suprafața celulelor limfoide sensibilizate.

e) *Dubla difuzie Ouchterlony* în gel de agar sau agaroză are o sensibilitate redusă, datorită solubilității foarte slabe a antigenelor membranare în gelul de agar sau agaroză.

f) *Imunoelectroforeza și imunodifuzia radială simplă,* folosind reacția de precipitare a antigenelor membranare cu Ac anti-MBG în gel de agaroză, au de asemenea o sensibilitate redusă și sînt rar folosite.

g) *Testul transformării limfoblastice* are o utilizare mai largă.

h) *Tehnicile de imunofluorescență* directă la nivelul secțiunilor renale evidențiază Ac anti-MBG sub forma unor depozite fine, continue, de-a lungul MBG, într-un model liniar, care are ca substrat structura antigenică a glicoproteinelor MBG, distribuite uniform de-a lungul peretelui capilarului glomerular, sub forma unor subunități repetitive, de care se leagă Ac anti-MBG, realizînd astfel o imagine liniară.

Examenele de imunofluorescență indirectă, aplicate serurilor, detectează Ac circulanți antimembranari. La aceste modalități de evidențiere a Ac anti-MBG și/sau Ac anti-MBT se adaugă totdeauna și investigațiile asupra sistemelor intermediare lezionale, activate de reacția Ag MBG — Ac anti-MBG.

i) Pentru precizarea localizării ultrastructurale a imunoglobulinelor cu funcție de Ac anti-MBG se folosesc și tehnici *speciale de microscopie electronică*.

Ac heterologi anti-MBG cît și Ac autologi anti-MBG par a-și avea accesul la MBG prin porii endoteliali și pot fi identificați la microscopul electronic într-un model continuu, în lungul MBG, în nefrita nefrotoxică experimentală sau în nefropatiile umane, în care este incriminat un mecanism lezional imun de tip II.

j) În ceea ce privește aportul *microscopiei optice* la clasificarea tipului imunopatologic de leziune glomerulară, acesta este minim, deoarece căile comune de mediere a leziunilor tisulare induse prin anticorpi, fie anti-MBG, fie imunoglobuline agregate în complexe imune, fac să nu se poată distinge, în rutină, leziuni histologice care să permită clasificări distincte între GN cu Ac anti-MBG și Gn cu complexe imune.

GLOMERULONEFRITELE EXPERIMENTALE

Modelele imunologice experimentale de GN cu Ac anti-MBG sînt induse prin două modalități:

— *cu Ac heterologi anti-MBG,* prin care se realizează tipul de leziune imună ce constituie substratul nefritei serice nefrotoxice (NSN), cu cele două faze: prima faza heterologă și a doua faza de autoperpetuare sau autologă, care vor fi descrise mai departe.

— *cu Ac autologi anti-MBG* în care tipul clasic de leziune experimentală este glomerulonefrita alergică experimentală (GNAE) obținută prin imunizare cu antigene de MBG.

În ambele tipuri de modele experimentale, efectorul major al leziunii de GN îl constituie imunitatea umorală.

Masugi, în 1933, în modelele experimentale imaginate pentru obținerea serurilor nefrotoxice, a folosit Ag din rinichi global de la iepuri și/sau șobolani, pe care le-a injectat la alte specii pentru pregătirea antiserurilor antirinichi. Aceste antiseruri reinjectate la animalele donoare de Ag au declanşat NG.

Sarre şi Wirtz, în 1939, au adus contribuţii la înţelegerea fixării anticorpilor pe rinichi prin experimentele de pensare a uneia din arterele renale. Prin acest procedeu s-a constatat că rinichii cruţaţi prin pensare nu dezvoltau fenomene de nefropatie glomerulară. În 1940, prin lucrările lui Kay, s-a făcut un progres deosebit în înţelegerea mecanismului imun, implicînd mai ales rolul răspunsului imun al gazdei în declanşarea şi perpetuarea fazei întîrziate a GN experimentale. Între anii 1943—1945, prin lucrările lui Cavelti, s-a constatat similitudinea dintre toxina streptococică şi structura glomerulară, iniţiindu-se studii privind reactivitatea încrucişată a organismului, care sintetizînd anticorpi faţă de un Ag străin ce are asemănări cu Ag proprii, s-a dovedit că aceştia atacă apoi propriile structuri, în speţă glomerulii renali. În 1950, Krakawer şi Greenspon, au demonstrat rolul antigenic al MBG şi au arătat existenţa unei reactivităţi încrucişate extinse a MBG cu alte ţesuturi şi membrane bazale: alveolară, placentară, stomacală, hepatică, de cord, de muşchi.

În 1956 Melors şi Hortega, pe animale nefritice, au evidenţiat prin examenul de imunofluorescenţă, prezenţa de imunoglobuline şi componente ale sistemului complement, dispuse liniar la nivelul MBG.

Pe măsură ce metode noi de studiu imunologic au fost puse la punct, s-au înmulţit argumentele care susţin indubitabil mecanismul de leziune imună renală, în anumite categorii de NG, prin Ac anti-MBG.

Totodată, s-a constatat că leziunile experimentale pot fi produse şi în tubii renali, cînd animalele sînt imunizate cu antigene de MBT. Deşi diferenţele structurale găsite între MBG şi MBT sînt mici, patogenia leziunii tubulare nu este tot atît de bine înţeleasă ca aceea a leziunilor glomerulare şi studii recente (Unanue, 1979) susţin că acest tip de leziune imună implică atît anticorpi, cît şi celule imune.

Cele mai multe informaţii asupra evenimentelor imunopatologice la nivelul rinichiului, în urma acţiunii Ac anti-MBG, au fost obţinute prin studiul nefritei serice nefrotoxice (NSN) cu Ac heterologi anti-MBG.

Pentru realizarea experimentală a NSN se prepară antiseruri antirinichi faţă de specii diferite. Tipurile de antiseruri obţinute pînă în prezent, în funcţie de conţinutul lor, au primit denumirile de: ser nefrotoxic (SNT), gamaglobulină nefrotoxică (GGNT) sau anticorpi nefrotoxici (AcNT), ataşîndu-li-se numele speciei de la care au fost obţinute şi speciei faţă de care s-au preparat.

Animalul primitor al unui astfel de antiser, dezvoltă o NSN, boală cronică cu autoperpetuare care se derulează în două faze, cu agenţi etiologici diferiţi, dar cu mecanisme imunopatogenice asemănătoare.

GLOMERULONEFRITE CU Ac HETEROLOGI ANTIMEMBRANA GLOMERULARĂ — TIP MASUGI

Faza heterologă apare imediat după injectarea i.v. a antiserului nefrotoxic şi are ca substrat fixarea Ac nefrotoxici pe Ag peretelui capilar glomerular.

Datorită antigenicităţii comune şi cu alte ţesuturi, Ac nefrotoxici au fost găsiţi fixaţi şi în alte organe, dar leziunea semnificativă apare numai în rinichi și mult mai puțin extinsă în plămîn și ficat. În alte organe, concentrația Ac nefrotoxici este foarte mică și fixarea lor tranzitorie.

Prezența Ac nefrotoxici la nivelul peretelui capilar glomerular este pusă în evidență prin metode imunologice la cîteva minute de la injectare și se constată apoi persistența lor la acest nivel în tot cursul bolii, adică aproximativ 6 săptămîni.

La examenele de imunofluorescență se vede distribuția liniară, uniformă, fină, a Ac nefrotoxici în lungul MBG.

Prin microscopia imunoelectronică s-a evidențiat localizarea precisă a Ac nefrotoxici.

Ac heterologi, asociați, nenefrotoxici sînt localizați net distinct, într-un model de tip mezangial, spre deosebire de Ac heterologi nefrotoxici localizați în modelul membranar.

În dezvoltarea leziunii renale din timpul fazei heterologe contează următorii factori:

a) cantitatea de Ac nefrotoxici fixați pe MBG, existînd o corelație directă semnificativă între cantitatea de Ac nefrotoxici injectați, cantitatea de Ac nefrotoxici fixați în rinichi și gradul modificărilor morfologice și clinice.

b) specia de animal de la care s-a obținut materialul imunizant.

c) specia de animal la care s-a produs serul cu Ac nefrotoxici.

d) capacitatea Ac nefrotoxici de a interacționa și de a activa sistemele intermediare și efectoare ale leziunii și, mai ales, cascada complementului, atragerea polimorfonuclearelor, cascada coagulării și fibrinolizei etc.

Cantitatea de Ac nefrotoxici necesară pentru a produce boala imediat, a fost determinată la șobolan, folosindu-se GGNT marcată cu I^{131}, cu care s-a evaluat că 175—200 µg de Ac fixați în ambii rinichi induc proteinuria acută. Din calculul făcut, reiese că pentru producerea bolii imediate, este necesară aproximativ 1 moleculă de Ac pentru acoperirea fiecărui mm^2 de suprafață de filtrare glomerulară. În funcție de specia de animal folosită în experiment, s-au constatat diferențe în cantitățile de Ac nefrotoxici fixați/g de rinichi, necesari pentru producerea leziunii: astfel, de exemplu, șobolanii necesită aproximativ 75 µg, iepurii 12 µg și oaia 5 µg.

Cel mai important sistem intermediar implicat în inducerea leziunii renale este sistemul complement (C), influența sa ca mediator al leziunii imune fiind demonstrată pe două căi:

— pe de o parte prin injectarea de GGNT tratată cu pepsină sau papaină, care astfel tratată nu mai fixează C, dar are încă specificitate de anticorpi și se fixează în glomeruli fără să mai inducă nefrită;

— prin decomplementarea animalului înainte de injectarea Ac nefrotoxici, care împiedică apariția nefritei acute.

Interacțiunea C cu sistemul imun generează numeroși factori chemotactici pentru leucocitele polimorfonucleare (PMN), astfel că la 2 ore de la injectarea Ac nefrotoxici se constată o intensă acumulare de PMN în glomeruli, care lipsește la animalul în prealabil decomplementat. Acțiunea nefritigenă a PMN în NSN este realizată prin eliberarea enzimelor lor ce vin în contact cu sistemul imun format din Ag MBG — Ac anti-MBG-C; acesta induce, la început, mișcarea granulelor lizozomale spre periferia celulelor și, apoi, spargerea lizozomilor cu eliberarea enzimelor conținute în mediul extracelular. Enzimele lizozomale vor degrada apoi parțial MBG.

Deși majoritatea modelelor experimentale au evidențiat clar rolul major al medierii leziunii renale din faza heterologă a NSN de către sistemul C și PMN, există totuși argumente că mai sînt și sisteme mediatoare necunoscute, posibile, distincte de sistemul C și PMN, deoarece Ac nefrotoxici (AcNT) de rață nu fixează C de mamifer și nu produc nici aflux de PMN, dar pot provoca leziunea renală imediat cînd sînt injectați în doze corespunzătoare.

Morfologic, în faza heterologă, în afara afluxului tranzitoriu de OMN, între 2 și 5 ore de la injectarea serului nefrotoxic se observă modificări proliferative cu creșterea nucleilor în glomeruli, cu îngroșări variabile ale MBG, cu zone focale de tromboze și necroze în glomeruli.

Ultrastructural, endoteliile capilare sînt parțial sau complet înlocuite printr-un material dens, aderînd strîns la MBG. De asemenea, s-au remarcat porțiuni cu material mai puțin omogen, dispersat între epiteliu și MBG. Fibrina este frecvent observată atît în lumenul capilar, cît și în spațiul Bowman și este, de multe ori, însoțită de o proteină, care nu a putut fi identificată în microscopia electronică. Cînd sînt extinse, modificările trombonecrotice duc la cicatrizări și scleroze ale glomerulului.

Faza autologă constă în apariția Ac circulanți față de Ac nefrotoxici la cîteva zile după injectarea Ac nefrotoxici. Odată cu apariția Ac circulanți, Ac autologi anti-Ac NT pot fi identificați prin examene de imunofluorescență în glomeruli, în modelul fin, uniform, tipic pentru imunitatea antimembranară, argument că Ac autologi sînt dirijați împotriva Ac nefrotoxici introduși, deja implantați la nivelul structurii antigenice glicoproteinice cu subunități repetitive a MBG.

Faza autologă este caracterizată prin simptome clinice și morfologice progresive, chiar dacă prin diverse procedee se recurge la mascarea fazei heterologe precedente. Astfel, dacă șobolanul adult, făcut tolerant imunologic la gamaglobulină de iepure la naștere, este injectat cu gamaglobulină nefrotoxică de iepure, el prezintă o remisiune completă sau parțială a sistemelor de fază heterologă, dar după aproximativ 7 zile, se evidențiază Ac anti-gamaglobulină nefrotoxică interacționînd imunologic cu gamaglobulina nefrotoxică fixată pe rinichi. Iepurii, imunosupresați prin iradiere, nu dezvoltă simptome în timpul fazei autologe, dar dacă primesc pasiv anticorpi față de serul nefrotoxic heterolog, prezintă prompt nefrită, argument pentru mecanismul imunopatologic progresiv.

Dinamica momentelor imunopatologice din timpul fazei autologe a putut fi studiată, experimental, prin injectarea șobolanilor cu doze de Ac nefrotoxici insuficiente pentru a provoca leziunea renală; s-a putut urmări astfel răspunsul continuu și optimal al gazdei față de un număr cunoscut de molecule antigenice fixate în glomeruli, ca într-o filmare încetinită.

S-a constatat că între momentul apariției Ac circulanți ai gazdei, fixarea lor glomerulară și apariția leziunii renale există o întîrziere în care se petrece interacția imunologică continuă, dintre Ac gazdei și componentele complementului, care sînt pentru scurt timp asociate și disociate din complexul format cu Ac nefrotoxici fixați în glomeruli. Continua creştere a depozitelor subendoteliale de material dens, în lungul întregului perete capilar, reflectă leziunea imunologică ce va determina modificări secundare nespecifice, care duc la alterarea progresivă a glomerulilor, cu creşterea zonelor mezangiale, hiperplazia și hipertrofia celulelor, colabarea și lezarea MBG, cu permiterea trecerii în cantitate mare a proteinelor în tubi.

GLOMERULONEFRITA CU ANTICORPI AUTOLOGI ANTI-MBG — TIP STEBLAY

Modelul experimental clasic al acestei GN autoimune anti-MBG, care deși provocată de multă vreme la animalele imunizate cu Ag de MBG, servind ca donatori de Ac nefrotoxici, a fost realizat și caracterizat în 1982 de Steblay, care a imunizat oi cu MBG străină, obținînd o nefrită autoimună anti-MBG fulminantă.

Pentru dezvoltarea acestui tip de nefrită sînt importante atît răspunsul gazdei, cu producerea auto Ac nefritigeni, cît și sursa Ag de MBG. În ceea ce privește animalul, modelele experimentale pentru producerea nefropatiilor cu Ac anti-MBG pot fi clasificate în funcție de speciile de animal donoare de ser nefrotoxic și de animalele primitoare de ser nefrotoxic. Un model aparte în funcție de animal este cel realizat pe cobai de Lehman, care a evidențiat la acest animal o specificitate strictă a auto Ac contra MBT.

În afară de modele experimentale la animale, singurul animal care dezvoltă spontan GN cu Ac anti-MBG este calul.

Cît privește *sursa antigenelor* aceasta poate fi de două feluri:

a) *Ag de MBG autologă* sînt mai puțin imunogene. La această situație se poate adăuga cazul în care Ag MBG normal excretate în urină, dacă sînt injectate la animalul de la care au provenit, pot iniția răspuns autoimun cu nefrită.

b) *Ag de MBG heterologă* au o mai mare imunogenicitate. Acestea pot fi obținute de la specii mai mult sau mai puțin distanțate de gazdă. În cazul în care Ag membranar provine de la o specie foarte depărtată, care are ca gazdă o imunitate încrucișată slabă, prin injectarea lui se declanșează un răspuns autoimun anti-MBG dar nu se produce GN, deoarece auto Ac anti-MBG sînt dirijați împotriva a puține situsuri de MBG ale gazdei. Asistăm, în acest caz, la o situație care imită faza autologă a NSN, produsă prin cantități mici de Ac NT în care dezvoltarea leziunii este limitată de numărul de situsuri antigenice și nu de cantitatea de Ac produși.

În cazul în care se folosesc Ag de MBG de la specii strîns înrudite, nefrita cu auto Ac anti-MBG se produce prompt, deoarece există suficienți determinanți antigenici comuni, ce permit fixarea cantităților nefritigene de autoanticorpii produși de gazdă.

Prezența auto Ac anti-MBG a fost demonstrată la nivelul capilarului glomerular prin imunofluorescență, constînd din modelul tipic, uniform, fin, liniar, de-a lungul MBG și la nivel circulant.

În ceea ce privește dezvoltarea GN la animalul gazdă injectat cu Ag MBG, nu s-a găsit o corelație strînsă cu prezența auto Ac anti-MBG circulanți. Prin studiile făcute, s-a ajuns la concluzia că dezvoltarea GN la animalele imunizate depinde de extinderea și durata răspunsului autoimun, precum și de sinteza unei cantități nefritigene de autoanticorpi.

Steblay, în modelul experimental pe oi, a constatat un răspuns autoimun și persistent rapid, cu o incidență înaltă a GN.

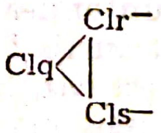
În ceea ce privește *natura autoanticorpilor anti*-MBG s-a constatat că ei fac parte din clasele IgM și IgG.

ACTIVAREA SISTEMELOR INTERMEDIARE LEZIONALE

Este cunoscut că anticorpii din clasele IgM și IgG, sub formă complexată, sînt activatori ai componentelor căii clasice a complementului (fig. 31.2). Dintre subclasele de IgG_3 urmată de IgG_1, IgG_2 posedînd efectul activator cel mai slab. IgG_4 deși se leagă de Clq nu-l activează. Totuși deși sistemul complement este efectorul lezional major, activat de conflictul AgMBG—AcMBG, pot exista cazuri în care el să nu fie activat.

Leziunea glomerulară se poate produce și independent de activarea sistemului complement, dacă la locurile de fixare ale Ac anti-MBG există celule PMN și macrofage care posedă pe suprafața membranei lor receptori Fc și mecanismul de liză este declanșat de funcția fagocitară a acestor celule. Acest mecanism poate funcționa numai cînd Ac anti-MBG sînt de clasă IgG. Cînd Ac anti-MBG fixați la MBG sînt de clasă IgM, este neapărat necesară activarea sistemului complement, deoarece celulele imune, ca și cele neimune, nu sînt dotate cu receptori pentru acest tip de imunoglobuline.

Din cauza naturii IgG sau IgM a Ac anti-MBG, în nefropatiile prin mecanismul descris mai sus, s-au notat mari anomalii ale complementului, care constituie sistemul enzimatic intermediar major, activat de evenimentele imunopatologice petrecute la nivel renal. Componenta Clq activată de auto Ac anti-MBG activează în fracțiuni de secundă întreaga unitate de recunoaștere a căii clasice a complementului (fig. 31.1). Componentele Clq, Clr și Cls suferă modificări conformaționale și se constituie într-un complex



strîns legat de sistemul Ag MBG — Ac anti-MBG și ioni de calciu, exercitîndu-și activitatea de scindare enzimatică atît asupra componentei C2, cît și asupra componentei C4. Acțiunea de clivare a C2 este sporită dacă în prealabil componentul Cl^- activat a interacționat cu componentul C4, deoarece în urma unei modificări conformaționale a Cl^- este expus situsul enzimatic responsabil de scindarea componentului C2 în C2a și C2b; C2a, fragment cu activitatea de kinină, prin situsul hidrofob instabil, este capabil să se lege de membrane și să favorizeze creșterea permeabilității vasculare. Componentul C4 este scindat, de unitatea de recunoaștere activată, în C4a și C4b, care la rîndul lui posedă și el un situs instabil capabil să se lege atît de membrane, cît și de sistemul Ag MBG — Ac MBG, putînd media reacțiile de aderență opsonică și aderență imună celulară; totodată poate induce și formarea de anticorpi anti C4b care poartă numele de imunoconglutinine. Aceștia sînt de tip IgM și, constituind activatori specifici ai căii clasice ai complementului, pot interveni în accentuarea activării deja existente. De asemenea, un rol de fixare a complementului și în inhibarea legăturii C3b la receptorii de membrană, contribuind la modularea răspunsului imun.

Prima etapă de scindare se finalizează în formarea complexului biomolecular activat, la nivelul membranei: S, C4b, 2a, care constituie convertaza C3 a căii clasice a complementului.

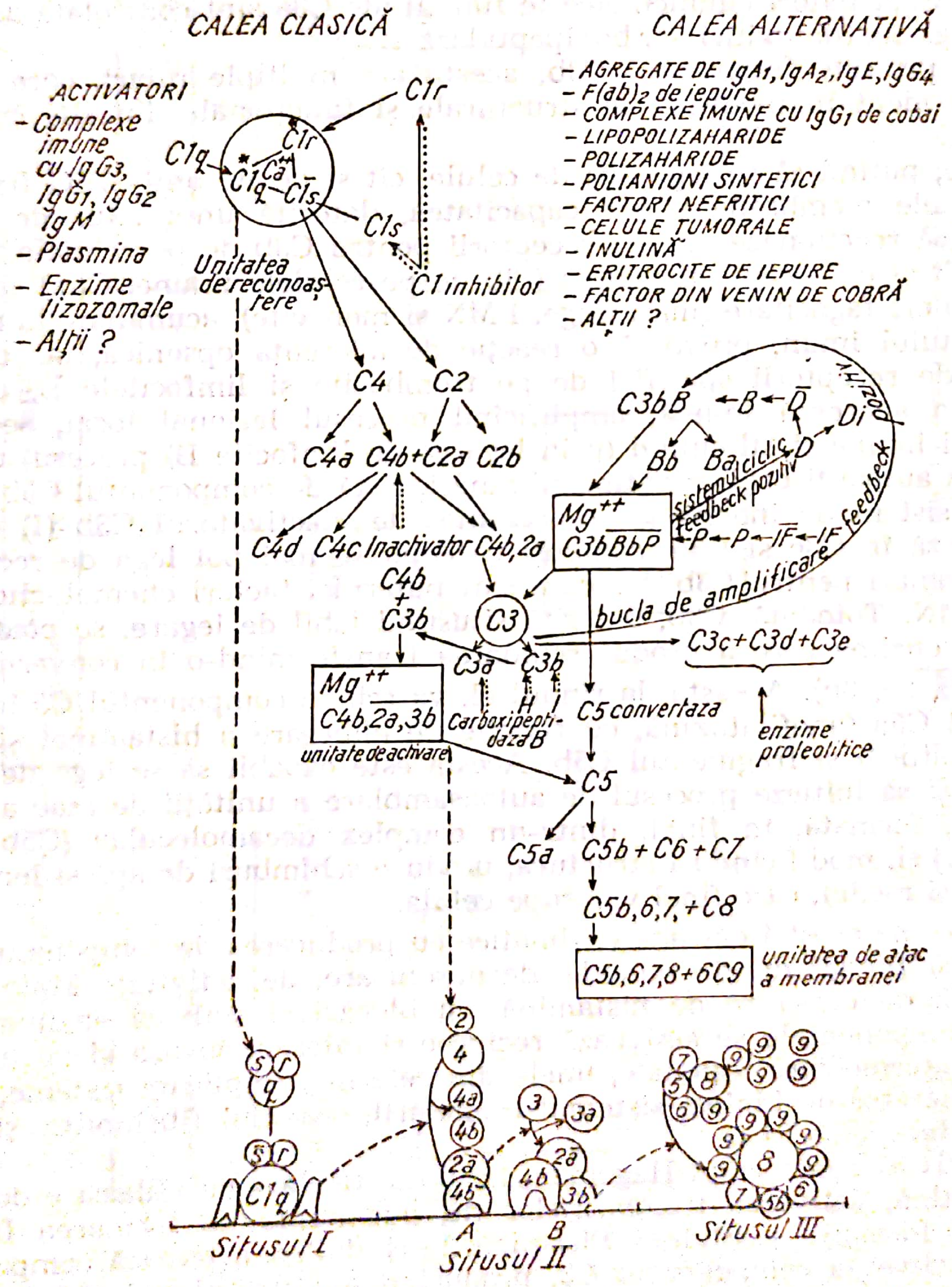

CALEA CLASICĂ
CALEA ALTERNATIVĂ
ACTIVATORI
– Complexe imune cu IgG3, IgG1, IgG2 IgM
– Plasmina
– Enzime lizozomale
– Alții ?
C1r
C1q
C1r
Ca++
C1q
C1s
C1s
C1 inhibitor
Unitatea de recunoaștere
– AGREGATE DE IgA1, IgA2, IgE, IgG4
– F(ab)2 de iepure
– COMPLEXE IMUNE CU IgG1 de cobai
– LIPOPOLIZAHARIDE
– POLIZAHARIDE
– POLIANIONI SINTETICI
– FACTORI NEFRITICI
– CELULE TUMORALE
– INULINĂ
– ERITROCITE DE IEPURE
– FACTOR DIN VENIN DE COBRĂ
– ALȚII ?
C4
C2
C4a
C4b+C2a
C2b
C4d
C4c
Inactivator
C4b,2a
C4b + C3b
C3
C3a
C3b
H
I
Carboxipeptidaza B
Mg++ C4b,2a,3b
unitate de activare
C3bB
B
D
Di
D
Bb
Ba
sistemul ciclic feedback pozitiv
Mg++ C3bBbP
P
P
IF
IF
bucla de amplificare feedback pozitiv
C3c+C3d+C3e
enzime proteolitice
C5 convertaza
C5
C5a
C5b + C6 + C7
C5b,6,7, + C8
C5b,6,7,8+6C9
unitatea de atac a membranei
s
r
q
s
r
C1q
2
4
4a
4b
2a
4b
3
3a
2a
4b
3b
7
8
5
6
9
9
9
9
9
9
9
9
9
9
8
9
9
7
5b
6
Situsul I
A
B
Situsul II
Situsul III

Fig. 31.2. Căile de activare a complementului (explicații în text).

Evidenţierea prin imunofluorescenţă a componentelor C1q, C2, C4, acumulate alături de imunoglobuline de clasă IgG şi IgM, la nivelul secţiunilor renale de la animalele nefritice, constituie un argument puternic că în cazul GN, produse prin mecanismul imun al Ac anti-MBG, se produce o activare a căii clasice a complementului.

Convertaza $\overline{\text{S, C4b, 2a}}$ cliveazǎ componentul C3 în C3a şi C3b. C3a sau anafilatoxina I este un puternic factor hemotactic, exercitînd o mare atracţie asupra polimorfonuclearelor (PMN) la nivelul MBG. C3a activează o proesterază din PMN şi mononucleare, care provoacă migrarea dirijată a PMN şi mononuclearelor spre locul C3a. C3a măreşte şi permeabilitatea vasculară şi activează degranularea mastocitelor cu eliberarea de mediatori chimici. Aceste funcţii ale C3a sînt controlate de inactivatorul anafilatoxinei, carboxipeptidaza B.

Cît priveşte fragmentul C3b, acesta are multiple roluri, care îşi au corespondent în modificările structurale şi funcţionale din GN cu anti-MBG.

C3b, putînd să se lege atît de celule, cît şi de Ac anti-MBG fixaţi pe antigenele membranare, are capacitatea, datorită unui situs de legare stabil, să reacţioneze atît cu receptorii pentru C3b de pe celulele fagocitare, cît şi cu receptorii pentru C3b de pe celulele imune. Cînd se leagă de celulele fagocitare (macrofage, PMN şi monocite), acumulate la nivelul conflictului imun, provoacă o reacţie de aderenţă opsonică, iar cînd se leagă de receptorii specifici de pe trombocite şi limfocitele B, declanşează o aderenţă imună, amplificînd procesul lezional local, secundar reacţiei imune şi stimulînd (prin legarea de limfocite B) procesul de formare a autoanticorpilor antimembranari. Faţă de componentul C3b există şi un sistem de inactivare, reprezentat de inactivatorul C3b (I) care îl scindează în C3c şi C3d, compuşi care nu se mai pot lega de receptorii membranari pentru C3b dar care sînt puternici factori chemotactici pentru PMN. Totodată, C3b, datorită situsului labil de legare, se poate asocia cu enzima care a produs scindarea transformînd-o în convertaza C5 ($\overline{\text{S, C4b, 2a, 3b}}$). Aceasta, la rîndul ei, va scinda componentul C5 în fragmentul C5a (anafilatoxină, cu funcţie de eliberare a histaminei şi funcţie citolitică) şi fragmentul C5b. Acesta este capabil să se lege de membrane şi să iniţieze procesul de autoasamblare a unităţii de atac a membranei, formată, în final, dintr-un complex decamolecular (C5b, 6, 7, 8+6C9) şi, modificîndu-i structura, produce schimburi de apă şi ioni între celulă şi mediu, care final vor rupe celula.

În urma acestei cascade enzimatice cu producerea de componente activate, cu funcţii de chemotaxie, de opsonizare, de activitate kininică, de citoliză, de eliberare de histamină, cu blocări şi activări enzimatice în care componentele se activează reciproc şi interacţionează şi cu alte sisteme intermediare lezionale, unele din cele mai implicate sisteme, vor fi cel generator de kinine, sistemul coagulării, sistemul fibrinolitic şi sistemul celular (fig. 31.3).

Activarea factorului Hageman, leziunile tisulare cu eliberare de tromboplastină, activarea trombocitelor nu duc numai la formarea fibrinei, ci şi la formarea plasminei. Plasmina, la rîndul ei, activează componentul C1 şi cliveazǎ componentul C3, producînd anafilatoxina I (C3a) şi C3b. Se cunoaşte, de asemenea, rolul plasminei în clivarea factorului Hageman,

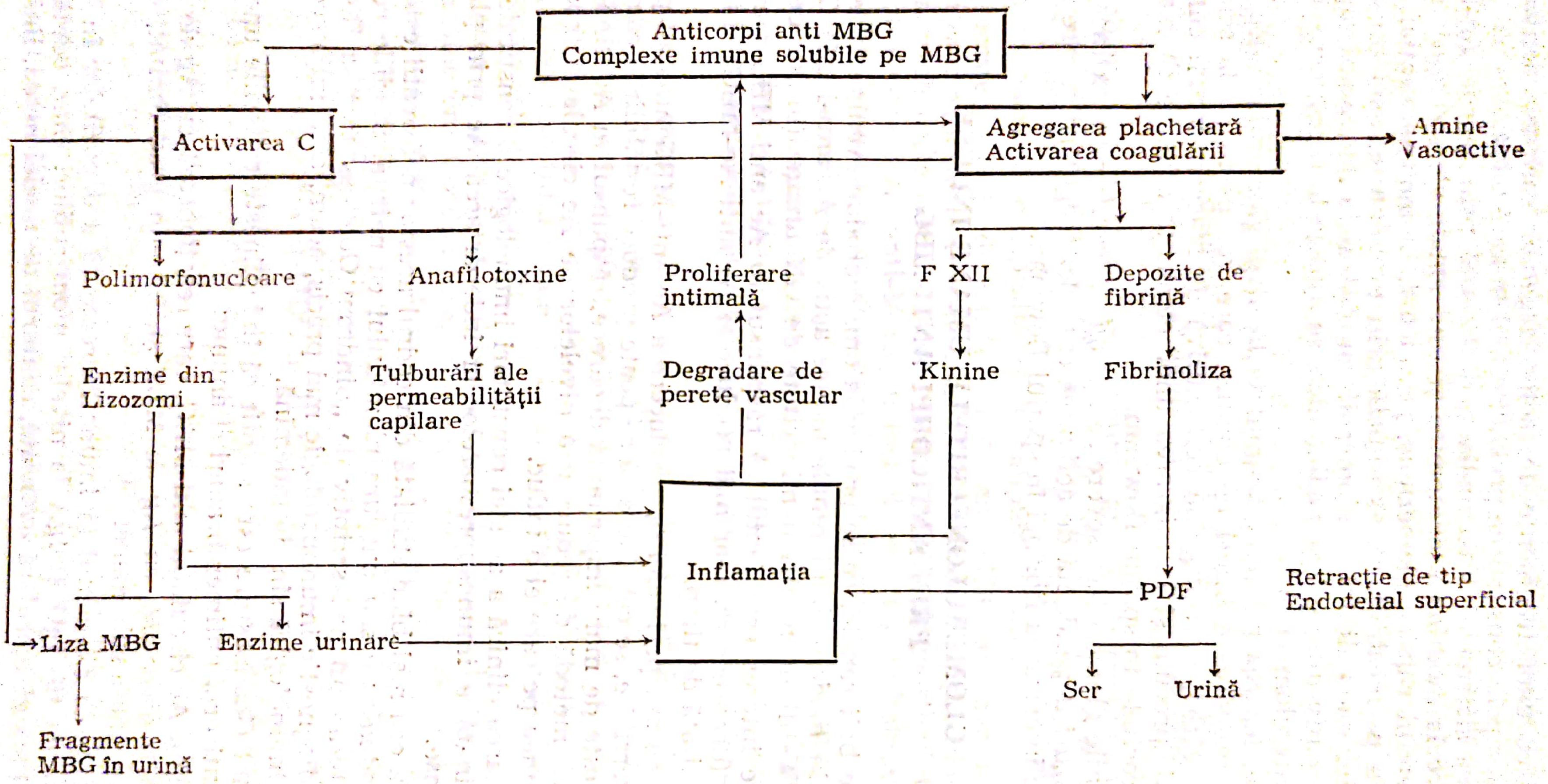

Anticorpi anti MBG
Complexe imune solubile pe MBG
Activarea C
Agregarea plachetară
Activarea coagulării
Amine
Vasoactive
Polimorfonucleare
Anafilotoxine
Proliferare
intimală
F XII
Depozite de
fibrină
Enzime din
Lizozomi
Tulburări ale
permeabilității
capilare
Degradare de
perete vascular
Kinine
Fibrinoliza
Inflamația
PDF
Retracție de tip
Endotelial superficial
Liza MBG
Enzime urinare
Ser
Urină
Fragmente
MBG în urină

Fig. 31.3. Mecanisme ale leziunilor imunologice în capilarele glomerulare (după Lagrue, 1977).

cu producerea unor fragmente de factor Hageman care vor activa sistemul kininelor prin convertirea prekalikreinei în kalikreină.

Activarea sistemelor intermediare, declanșată prin reacția Ag-MB — Ac-MB duce la modificări anatomice și funcționale ale structurii gelului viu al peretelui capilar glomerular, producînd, în mod secvențial, inițial o creștere a permeabilității, exprimată prin proteinurie, apoi proliferare a structurilor endoteliului în glomeruli, cu obstrucția lumenului capilarului și, consecutiv alterării hemodinamice, se ajunge la o reducere a funcției de filtrare glomerulară.

Totodată, lezarea celulelor acumulate la nivel glomerular duce la eliberarea de numeroase tipuri de enzime, care vor participa la scindarea structurilor MBG, cu scurgerea consecutivă de macromolecule cum este fibrinogenul, precum și la migrarea unor elemente celulare ca macrofagele și eritrocitele în spațiul Bowman.

În leziunile glomerulare severe se adaugă și proliferarea extracapilară, în multe cazuri dependentă de activarea cascadei coagulării și care se soldează cu polimerizarea fibrinei în spațiul Bowman.

GLOMERULONEFRITELE UMANE INDUSE PRIN ANTICORPI ANTI-MBG

Anumite boli renale, ce se produc la om, reproduc evenimentele ce se desfășoară în modelul bolii renale induse activ de Ac anti-MBG. Totuși, Ac anti-MBG induc numai o minoritate de GN umane (în jur de 5%).

De mare interes este faptul că răspunsul în Ac anti-MBG pare a fi autolimitat (deoarece nu s-ar mai produce și Ac anti Ac-MBG), durînd o perioadă limitată de timp.

Dacă în cursul perioadei de producere a Ac anti-MBG nu s-au produs leziuni ireversibile, se consideră că se poate produce restabilirea completă. Acest fapt este de mare importanță deoarece, răspunsul în Ac fiind tranzitoriu, orice metodă de reducere a nivelelor de Ac circulanți, poate să reducă leziunea pe care ei o induc.

Valorificarea clinică a acestei constatări imunologice o constituie folosirea combinată a imunosupresoarelor și îndepărtarea Ac prin plasmafereze extinse.

Entitatea cea mai bine studiată din cadrul acestor nefropatii este *Sindromul Goodpasture* sau purpura plămînului cu nefrită. Studiile recente propun ca termenul nedescriptiv de „Sindrom Goodpasture“ să fie înlocuit cu un diagnostic imunopatologic mai precis, acum, cînd mijloacele de investigare imunologică sînt la îndemînă.

Sindromul Goodpasture este socotit că îndeplinește criteriile unei boli induse de anticorpi antimembranari și anume:

a) Prezența Ac circulanți anti-MBG, care reacționează cu Ag de MBG, cu Ag de MB alveolară, cu Ag de MBT și, într-un grad limitat, cu Ag MBG de la primate subumane.

b) Prezența la examenul în imunofluorescență a depozitelor în model neted, liniar de tip IgG și IgA la nivelul glomerulilor. Cum odată ce a apărut leziunea glomerulară avansată, conturul de model neted, liniar, în imunofluorescență, al MBG este alterat, rezultă că modelul tipic nu este posibil de evidențiat prea multă vreme.

c) Evidențierea Ac anti-MBG în eluatele de la rinichii bolnavilor. O caracteristică a Ac anti-MBG obținuți de la rinichii bolnavilor cu sindrom Goodpasture este aceea că ei reacționează cu o mai mare varietate de membrane bazale, decît Ac anti-MBG obținuți de la bolnavii fără implicare pulmonară, la testarea pe țesuturi animale sau umane nonrenale.

d) Capacitatea nefrotoxică, demonstrată de Lerner, Glassock și Dixon în 1967, a Ac anti-MBG circulanți sau eluați de la rinichi, de a induce nefropatia glomerulară, prin transfer, la primate subumane.

e) Posibilitatea dobîndirii nefropatiei glomerulare la primitorii de transplante renale, dacă transplantarea este făcută cînd sindromul Goodpasture este într-o formă activă.

Problema diagnosticului cert imunologic al sindromului Goodpasture este importantă deoarece, hemoragia pulmonară poate apărea și ca o complicație a uremiei sau ca o caracteristică a altor boli sistemice, inclusiv acelea provocate prin depozitarea de complexe imune.

În aceste condiții, demonstrarea Ac anti-MBG ar deveni esențială în stabilirea diagnosticului de sindrom Goodpasture. Totuși, chiar și în cazul demonstrării certe de Ac circulanți anti-MBG, diagnosticul trebuie bine cîntărit, deoarece Ac anti-MBG au fost observați și la bolnavii cu hemosideroză pulmonară, în absența unei leziuni glomerulare.

În diagnosticul imunologic al sindromului Goodpasture, studiile de eluție au mare importanță deoarece, Ac non anti-MBG cu depozite liniare de IgG au fost identificați și de la diabetici și chiar de la rinichi normali obținuți la necropsie sau după perfuzie preoperatorie pentru transplant renal.

În aceste cazuri, ar fi vorba de o afinitate mărită nonimunologică a MBG pentru IgG. De ajutor în diagnostic este și detectarea prezenței depozitelor liniare de IgG pe conturul MBT deoarece, peste 70% din pacienții cu sindrom Goodpasture, ce prezintă Ac anti-MBG, au și Ac anti-MBT, depozitele fiind focale cînd sînt implicați mai puțin tubi sau difuze cînd sînt afectați mai mulți.

În ceea ce privește efectul benefic al nefrectomiei bilaterale la pacienții cu sindrom Goodpasture, deși nu a fost constatat la toți pacienții nefrectomizați, s-ar putea datora următoarei consecințe imunologice: după nefrectomie, se produce un echilibru între creșterea Ac anti-MBG circulanți, deoarece țesutul lor țintă este îndepărtat și creșterea antigenelor circulante de MB după eliminarea drumului lor excretor normal; creșterea Ac circulante anti-MBG ar fi de așteptat să mărească leziunea pulmonară, dar antigenele circulante s-ar comporta, în acest caz, ca un absorbant imun care protejează plămînul.

O implicație a evaluării substratului imunologic o constituie și stabilirea datei transplantului renal în cazul în care acesta ar fi indicat. Programul cel mai satisfăcător este considerat acela de a se amîna transplantul pînă la dispariția Ac anti-MBG circulanți, deoarece s-a constatat o corelație netă între recurențele severe și prezența și cantitatea de Ac circulanți anti-MBG înaintea transplantării.

În afară de sindromul Goodpasture, mecanismul imunologic prin Ac anti-MBG mai este întîlnit în următoarele nefropatii:

1. GN proliferative fără implicare pulmonară, cu prezența de depozite liniare de IgG sau IgM la examene în imunofluorescență.

2. GN subacută (progresivă) streptococică sau nestreptococică, în care la o treime pînă la jumătate din cazuri se produc și leziuni generate de reacția citotoxică de tip II AcMBG — AgMBG.

Pentru aceasta pledează observațiile făcute la examenul în imunofluorescență, care pun în evidență, la 25% din cazurile de glomerulonefrită rapid progresivă, un model de depozitare liniară, continuă, asemănător celui din sindromul Goodpasture.

3. Nefropatii cu leziuni vasculare majore, în care se poate incrimina o autoimunitate antimembranară, secundară bolii de antigene membranare plecînd de la leziunile necrotice glomerulare.

4. GN indusă prin Ac anti-MBG în urma infecției cu virusuri A_2 influenza.

5. GN indusă prin Ac anti-MBG în urma acțiunii unor alți agenți infecțioși neidentificați, dar sugerați de anamneză.

6. GNA și angeita acută necrotizantă.

Tabloul clinic al GN acute, pe bază nefrotoxică, a fost observat numai ocazional. GN proliferativă, în asociație cu purpura Henoch-Schönlein, a fost descrisă în terapia cu Penicilină G.

Recent, s-a descris o incidență crescută la expunerea față de diverși solvenți organici, mai ales la pacienții ce suferă de sindromul Goodpasture.

Angeita renală necrotizantă, datorită abuzului de droguri pe cale i.v., în special amfetamine, trebuie suspectată, dacă se produce o combinare de insuficiență severă renală oligurică cu HT severă.

7. GN cu Ac anti-MBG indusă accidental într-o homogrefă renală, care a fost transplantată la un pacient ce prezentase Ac circulanți anti-MBG după nefrectomia pregătitoare transplantului.

8. GN cu Ac anti-MBG apărută ca sechelă a unei nefropatii prin complexe imune, similară cazului publicat de Klasen, în evoluția unei nefropatii membranoase, devenită GN cu Ac anti-MBG.

În evoluția unei GN cu complexe imune, depunerea complexelor imune de-a lungul MBG este asociată cu alterări fizice și imunochimice ale MBG.

Această alterare, mai ales a structurii periferice a MBG, adică tocmai a glicoproteinelor cu grupări antigenice, mediată de punerea în libertate a enzimelor lizozomale de celulele fagocitare, în timpul fagocitozei complexelor imune, precum și în timpul degranulării activate de diferiți compuși ai complementului, a sugerat că Ag de MBG alterată, expuse în timpul imunopatogenezei GN, pot fi recunoscute de gazdă ca străine și constituie stimuli pentru reactivitatea imunologică continuă la MBG alterată.

9. GN cu Ac anti-MBG apărută ca urmare a producerii de Ac circulanți anti-MBG în evoluția unei nefropatii lupice.

10. GN cu Ac anti-MBG posibilă după nefrectomie, ca urmare a acumulării în ser a unor Ag *cross*-reactive cu MBG.

11. Hematurii primare renale.

12. În rare cazuri de GN membrano-proliferative, cu depozite granulare la imunofluorescență, în care pacienții prezintă un test de migrare leucocitară pozitiv în prezența AgMBG și în prezența Ag streptococice (tipul 12). S-a demonstrat *cross*-reactivitatea dintre Ag extrase din membrana streptococică și Ag purificate din MBG. În această situație, se poate incrimina responsabilitatea Ac anti-MBG în apariția sau întreținerea GN membrano-proliferative cu depozite granulare, fie prin acțiunea nefrotoxică pe MBG, fie prin formarea unui complex al cărui Ag poate fi pe MBG sau prezentînd o *cross*-reactivitate cu MBG ca Ag streptococului. De asemenea, există cazuri de nefropatii la care s-au decelat exclusiv Ac anti-MBT.

13. În cursul evoluției transplantului renal la pacienții tratați cu globulină de cal antilimfocitară, s-a constatat că aceasta conține într-un procent ridicat Ac anti-MB. Prezența acestor Ac anti-MB este datorită faptului că globulinele antilimfocitare au fost obținute prin imunizare cu organe limfoide solide. S-a observat că, în urma imunizării cu limfocitele din culturi de limfocite, nu se mai produc Ac cu specificitate anti-MB. Această constatare cît și tabloul clinic al bolnavilor, cu implicarea concomitentă a plămînului și a altor organe, arată încă o dată, că Ag din MB a rinichiului sînt cel puțin parțial identice cu cele din alte organe. Preferința pentru unele organe este posibilă datorită diferenței de concentrație în Ag a acestor organe. Prezența fragmentelor de MB, respectiv Ag, în serul și urina unor pacienți cu transplant renal a dus la concluzia că este posibil ca producerea auto Ac patologici să se datoreze și unor modificări primare sau unor lezări ale părților componente ale MB.

14. Nefrita tubulo-interstițială acută difuză cu hipersensibilitate indusă cel mai adesea de meticilină și sulfamide. Într-un număr de cazuri, reacția acută tubulointerstițială difuză se consideră că se produce prin mecanismul Ac anti-MBT indus de ampicilină, penicilină, cefalotină, furosemid, azatioprină, difenilhidantoin, allopurinol. Argumentele pentru acest mecanism imunopatogenic îl constituie prezența, în imunofluorescență, a modelului liniar, continuu în lungul MBT și IgG și C și fibrină. În plus, dimetoxifenilpeniciloil (DPO) — un determinant antigenic al meticilinei — a fost găsit pe MBT într-o formă liniară similară. Border și alții au găsit Ac circulanți anti-MBT la un pacient cu nefrită la meticilină, sugerînd că boala interstițială acută are o patogeneză imunologică. Se menționează că nefrita cu meticilină este unica nefrită interstițială acută în care s-au observat Ac circulanți anti-MBT. Nu este clar dacă toate cazurile de nefrită cu meticilină au o patogeneză similară. Drogurile mai sus citate pot produce un proces patologic identic cu cel observat în nefrita cu meticilină. Cu excepția prezenței potențiale a DPO, de-a lungul MBT, imaginea clinică sau histopatologică nu permite diferențierea între aceste forme.

15. GN poststreptococică în rare cazuri.

16. Nefrita interstițială idiopatică cronică.

17. Nefrita tubulo-interstițială primară.

18. Nefrite interstițiale cronice de cauză imunologică, așa cum sînt cele din cadrul sindromului Sjögren și al rejecției de transplant.

Redăm mai jos, după Howard (1978), tabelul 31.3, cu evidenţierea imunităţii celulare faţă de Ag renale şi faţă de Ag streptococice la pacienţii cu GN progresive.

Deoarece s-a constatat că pentru evidenţierea Ac anti-MBG prin examenele de imunofluorescenţă sînt necesare 200 molecule de anticorpi pe μ^2 de glomerul renal, autorii francezi propun, pentru diagnosticul cert al nefropatiilor cu Ac anti-MBG, teste mai sensibile, cu următoarea secvenţă de investigaţie imunologică:

1. Testul de migrare leucocitară, ca test de depistare al hipersensibilităţii întîrziate, dar şi al detectării anticorpilor citofili.
2. Testul rozetelor indirecte.
3. Dacă testul de migrare leucocitară este pozitiv, sînt indicate hemaglutinarea pasivă şi dozajul radioimunologic.

Tabelul 31.3

Evidenţierea imunităţii celulare faţă de Ag renale şi faţă de Ag streptococice la bolnavii cu GN pozitive (după Howard)

Grupul de boală	Antigene						
	I		II		III	IV	V
	MBG	MCS	MBG	MCS	Ag de rinichi fetal	MBG	MBG
Subiecţi normali	0/21	0/21	0/21	0/21	2/23	0/16	0/18
Leziuni glomerulare minime	0/9	0/19	0/12	0/12	8/3	0/8	0/1
Glomerulonefrite proliferative	16/16	18/23	7/17	11/17	8/11	9/29	3/3
Glomerulonefrite membranoase	0/8	0/8	0/6	0/6	3/6	0/8	4/8
Glomerulonefrite membrano-proliferative	NT	NT	2/7	4/7	1/2	0/8	0/3
Sindromul Goodpasture	2/4	3/6	6/6	0/6	NT	NT	NT
Boli renale neglomerulare	NT	NT	0/11	0/11	NT	0/8	0/6
Glomerulonefrite segmentare şi focale	NT	NT	NT	NT	NT	NT	5/7

NT = Netestaţi
I — Rezultate obţinute de Macanovic
II — Rezultate date de Dardanne
III — Rezultate date de Mallick
IV — Rezultate date de Mahieu
V — Rezultatele lui Howard prin studii de transformare blastică

Nr. pacienţi pozitivi/Nr. pacienţi analizaţi

4. Dacă testele de mai sus arată prezența Ac anti-MBG, trebuie corectată aviditatea lor pentru membrana bazală prin reacția de inhibare a reacției de hemaglutinare pasivă și dozaj radioimunologic.

LEZIUNEA RENALĂ MEDIATĂ PRIN DEPOZITAREA COMPLEXELOR IMUNE CIRCULANTE (CIC) LA NIVEL RENAL

Categoria patogenică, de departe cea mai frecventă în bolile renale, ajungînd la un procent de peste 75%, implică localizarea în structurile renale și în special la nivel glomerular, a unor complexe imune circulante (CIC) solubile, formate din Ag de natură foarte diversă și Ac corespunzători.

Localizarea complexelor imune în structurile renale constituie substratul bolii renale mediate prin complexe imune. Nu se cunoaște că agregatele moleculare compuse din Ag și Ac ar avea vreo relație imunochimică cu structurile renale, localizarea lor la acest nivel fiind privită ca nonimunologică, iar rinichiul, în această situație, pare a avea un rol pasiv de gazdă „inocentă", el fiind lezat prin procese imunologice cu origine în cu totul altă parte, dar suportînd consecințele unor certe procese imunopatologice străine lui.

Sistemele de Ag — Ac, atît în experimente, în GN spontane la animale cît și în GN umane, ca atare sau asociate diverselor entități clinice, pot avea origine *endogenă,* în care Ag sînt autologe, origine *exogenă,* în care Ag provin din mediul înconjurător și origine *mixtă,* în care agenții din mediul extern pot să se combine cu substanțe autologe, ducînd la formarea a noi compuși antigenici care pot reacționa cu Ac induși, formînd CIC care se depun cu precădere în glomeruli.

MODELE EXPERIMENTALE DE GLOMERULONEFRITĂ ACUTĂ

Încă din 1911, Von Pirquet a semnalat relația dintre răspunsul imun al gazdei de injectarea unor proteine serice străine și dezvoltarea bolii serului, iar în 1915, Longcope a produs leziuni vasculare și renale la animale, prin injectări repetate de proteine străine.

În 1940, leziuni asemănătoare au fost reproduse de Rich și Gregory prin injectarea atît de ser integral, cît și separat de proteine plasmatice purificate.

În 1950, Dixon și Germuth au identificat complexe imune (CI) ca reprezentînd agentul nefrotoxic.

Aceste lucrări au relevat caracteristicile esențiale ale GN cu CIC arătînd că mici cantități de CIC, scăpate din activitatea fagocitară a sistemului celular, se depozitează în pereții vasculari pentru a determina vasculite; procesul are loc cu deosebire la nivelul glomerulilor renali, rezultatul fiind o GN.

Cele mai bine studiate modele experimentale pentru înțelegerea imunopatogenezei GN umane prin CIC au fost GN acute și GN cronică din boala serului, ce au multe similarități cu GN umane. Aceste modele sînt produse prin injectare singulară sau injectări multiple de proteine serice străine solubile, imunologice. În ce privește modelele de GN acute, de obicei proliferative, acestea se pot induce prin două modalități:

— *Modelul activ* produs prin injectarea i.v. a unei cantități mari de proteină serică străină la un animal; GN se exprimă rapid prin proteinurie, cilindrurie și uree sanguină crescută, din momentul în care animalul injectat produce Ac față de proteina străină injectată și formează cu ea CIC.

— *Modelul pasiv* produs prin injectarea i.v. la animale de experiență a unor complexe imune preformate, cu fixarea lor promptă în glomeruli și producerea unei GN acute foarte rapid după injectare, caracterizată prin proteinurie și uree sanguină mărită.

Prin examene de imunofluorescență complexele imune injectate au fost identificate la nivelul glomerulilor. Au fost observate de asemenea modificările structurale consecutive depozitării complexelor imune injectate, exprimate prin proliferare moderată a celulelor endoteliale și aflux marcat de PMN în glomeruli.

DINAMICA EVENIMENTELOR DIN GN A_C

În boala serului experimentală au fost descrise secvențele redate în fig. 31.4.

Proteina străină injectată intravenos într-o singură doză la animal, dispare din circulație în trei faze diferite:

a) *Faza inițială* constă dintr-un proces de echilibrare a proteinelor serice străine în fluidele intra- și extravasculare, în funcție de tipul de proteină. După această fază de echilibrare rămîne în circulație un procent de 25—75% din proteina injectată.

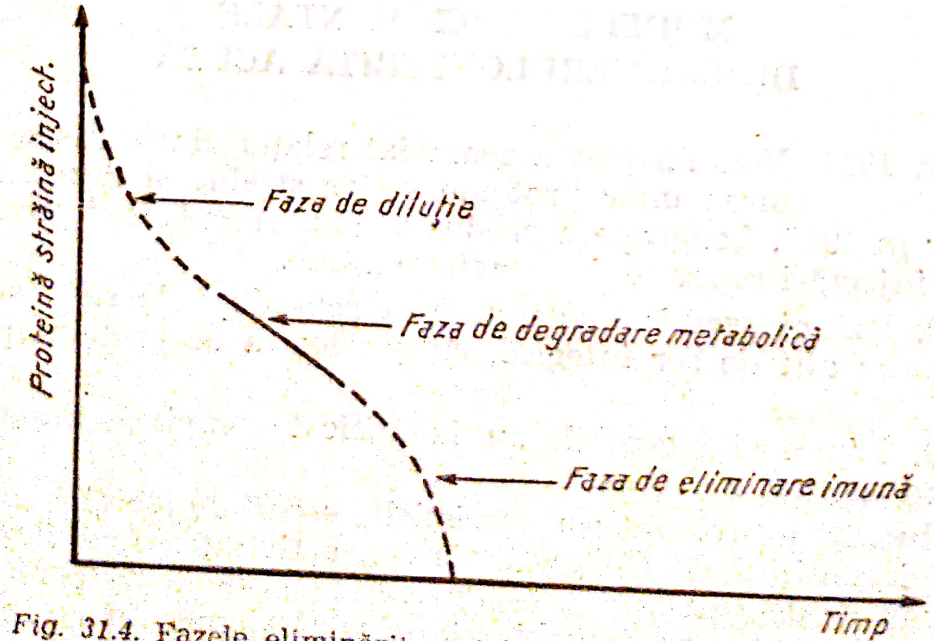


Fig. 31.4. Fazele eliminării proteinei străine, injectate într-o singură doză.

b) *Faza de degradare metabolică lentă,* în timpul căreia proteina serică străină este eliminată din circulaţie cu un timp de înjumătăţire de 4,2 zile, ca rezultat al catabolismului fiziologic nonimun al gazdei.

c) *Faza rapidă de eliminare imună* care începe după 5—7 zile de la infectare (fig. 31·5), caracterizată iniţial printr-o secvenţă de activare specifică de către Ag a unei clone de limfocite B care începe să secrete Ac în fluidul extracelular, ce vor interacţiona cu proteina străină antigenică, formînd CIC. La începutul acestei faze, CIC formate sînt constituite dintr-un exces apreciabil de antigene (Ag_2 Ac) şi datorită dimensiunilor reduse nu au proprietăţi care să le permită localizarea tisulară şi fixarea fermă a complementului (C). De aceea, aceste tipuri de CI recirculă şi, datorită taliei lor mici, traversează membrana bazală şi vin să se depoziteze în afara acesteia, sub celula epitelială. Din cauza incompetenţei lor de a fixa ferm complementul (C) şi a iniţia procesele lezionale caracteristice, ele produc leziuni minore necaracteristice. Odată însă cu expansiunea clonală a limfocitelor B, se accelerează şi se măreşte cantitatea de Ac secretaţi şi raportul dintre Ac şi Ag se apropie de echivalenţă, fapt care va favoriza formarea de macroagregate solubile cu complexitate din ce în ce mai mare ($>10^6$ daltoni) ce nu mai pot traversa membrana bazală. Totodată, cînd Ac aparţin anumitor clase de Ig (IgG, IgG_2, IgG_3, IgM) interacţiunea lor cu Ag produce o modificare allosterică a moleculei, care va permite fixarea la nivelul fragmentului său Fc a primei componente Clq a sistemului C şi care uşurează agăţarea complexului pe „receptorii Fc" ai anumitor membrane celulare (polimorfonucleare, neutrofile, plachete, macrofage). Asemenea CIC se localizează iniţial în mezangiu, realizînd o GN cu depozite mezangiale, pentru ca ulterior să fie din ce în ce mai mult translocate înăuntrul membranei bazale.

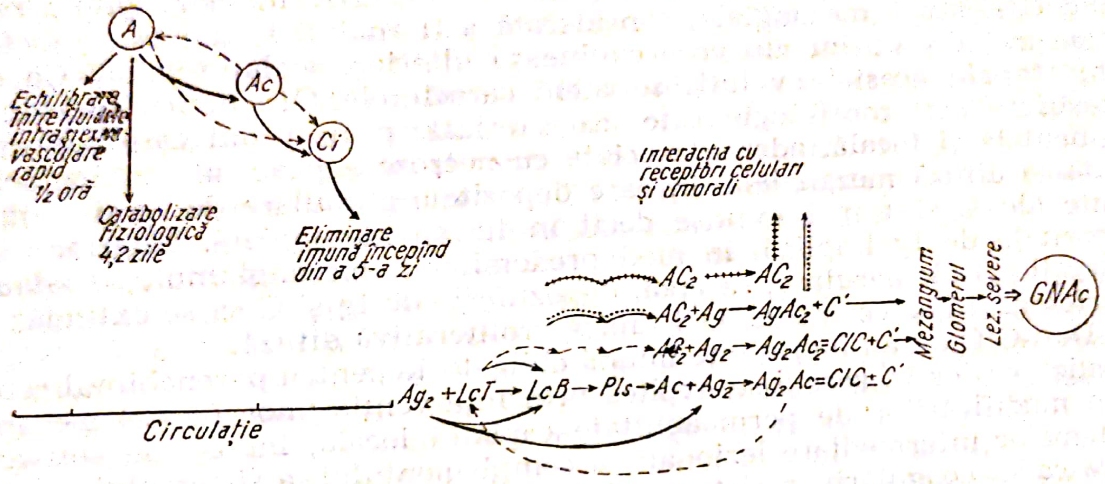

A
Ac
Ci
Echilibrare între fluidele intrasi extravasculare rapid ½ oră
Catabolizare fiziologică 4,2 zile
Eliminare imună începînd din a 5-a zi
Interacţia cu receptori celulari şi umorali
AC₂ → AC₂
AC₂+Ag → AgAc₂+C' →
Ac₂+Ag₂ → Ag₂Ac₂=CIC+C' →
Ag₂ +LcT → LcB → Pls → Ac+Ag₂ → Ag₂Ac=CIC±C'
Mezangium
Glomerul
Lez. severe
GNAc
Circulaţie

Fig. 31.5. Mecanismul formării CIC.

Examenele în imunofluorescenţă evidenţiază depozite granuloase iniţial în mezangium, apoi în lungul membranei bazale, conţinînd IgG, C3 şi uneori şi Ag care a servit la sensibilizarea animalului (fig. 31.5).

Microscopia electronică confirmă și ea topografia depozitelor de CIC, care sînt situate fie în mezangium, fie în afara membranei bazale glomerulare sau între aceasta și pedicelele celulelor epiteliale.

Aceste observații pe modele experimentale au o mare similitudine cu ceea ce s-a observat în glomerulopatiile umane asociate cu boli sistemice și, în mod special, în LES. În această boală studiile prin imunofluorescență au arătat că Ig (IgG, IgM, IgA) și componentele C (Clq, C4, C3) sînt găsite uneori depozitate după un model granular, exclusiv în mezangium, realizînd GN lupică mezangială, considerată a fi stadiul inițial al implicării renale în LES, stadiu din care evoluează ulterior celelalte stadii. Ca argumente ale acestei evoluții se aduc caracterele GN lupice focale; în aceasta tabloul morfologic este caracterizat prin proliferare celulară segmentală și focală, adesea asociată cu necroze suprapuse pe hipercelularitatea difuză mezangială, în care depozitele granulare de Ig și componente ale C sînt mai extinse decît în forma mezangială. Ulterior, deși depozitele de Ig implică, în mod predominant, mezangiumul, se adaugă și localizări glomerulare, ca apoi, depozitările de Ig și C să se extindă, iar morfologic să se constituie GN lupică proliferativă difuză.

Deși CIC nu au o afinitate imună obligatorie pentru parenchimul renal, localizarea lor în acesta se explică prin intervenția unor factori mecanici și a modificărilor de permeabilitate capilară locală, induse de activarea sistemelor intermediare lezionale, a complementului, a sistemului celular, a cascadei coagulării, a sistemului fibrinolitic, a aminelor vasoactive, kininelor etc.

Odată depozitate, CIC activează sistemul C, care prin puterea sa anafilatoxinică și chemotactică provoacă la locul depozitării o reacție inflamatorie; aceasta se autoperpetuă prin apariția de enzime lizozomale și substanțe vasoactive (histamină, kinine), care la rîndul lor vor fragmenta MBG (v. fig. 31.2).

În afară de acest mecanism lezional clasic, s-a arătat că un rol joacă și IgE specific fixate pe mastocite; contactul IgE cu Ag este urmat de degranularea mastocitelor, cu apariția de produși capabili să crească permeabilitatea capilară.

La sfîrșitul acestei etape imunochimice începe trecerea CIC din „starea de raport de echivalență" în „starea de ușor exces" de anticorpi și proteina serică străină (antigene) legată inițial rapid în glomeruli devine nedetectabilă prin imunofluorescență, Ag fiind acoperit de depozitarea continuă a Ac din circulație. Această acoperire poate explica în parte dificultatea de detectare prin imunofluorescență a Ag în depozitele de complexe imune din nefropatiile glomerulare umane. Pentru înlăturarea acestei acoperiri, s-a propus eluția parțială a Ac acoperitori.

Cum sinteza de Ac continuă, CIC formate vor fi în exces de Ac ceea ce duce la polimerizarea lor excesivă și la creșterea mărimii lor.

Prin studii cu injectare de albumină serică bovină radioactivă și urmărirea corelației dezvoltării GN cu mărimea complexelor imune, s-a constatat că animalele cu GN manifestă, au CIC de mărime 19 S, iar animalele care formează numai CIC de mărime intermediară între 19 S și 4,5 S dezvoltă GN foarte încet sau chiar deloc. Totodată, mărimea lor, le permite interacțiunea cu sisteme receptoare umorale și celulare care duc la eliminarea lor rapidă.

Persistența sau dispariția depozitelor de CIC de la nivel glomerular este legată de activitatea sistemelor de îndepărtare a lor.

În modelele experimentale, prin urmărirea metabolizării și degradării CIC în timpul fazei de eliminare imună, timpul de înjumătățire a cantității CIC depozitate glomerular a fost estimat a fi în jur de 10 zile; dar chiar și atunci cînd CI dispar complet din glomeruli, leziunea continuă datorită proceselor inflamatorii declanșate. După ce tot Ag este eliminat, chiar și sub forma de CI, în circulație pot fi detectați numai Ac liberi.

Prin studiul proceselor ce se desfășoară în modelele experimentale, s-a constatat că GN apare în timpul fazei de eliminare imună a Ag, cînd Ac se combină cu Ag pentru a forma CIC solubile. În acest moment, în glomerulii animalelor s-au putut evidenția prin examene de imunofluorescență Ag injectat, Ac gazdei și componente ale sistemului C.

În timpul etapei de formare a CIC în raport de echivalență se observă cea mai mare cantitate de CI depozitate glomerular. Depozitarea lor declanșează modificări locale inflamatorii și funcționale.

Leziunile morfologice rezultate din depozitarea CIC pot varia considerabil, de la leziuni proliferative difuze la leziuni membranoase neproliferative sau scleroase. Acest lucru arată, pe de o parte, posibilitatea activării, cu predominanță, a unor diferite sisteme lezionale ce participă în determinarea imaginii răspunsului morfologic și, pe de alta, posibilitatea intervenției factorilor genetici în determinarea tipului de leziune.

În ceea ce privește locul de formare a CI, se acceptă că, în marea majoritate, CI se formează în circulație și apoi se depun în structurile vasculare, cu predominanță la nivel glomerular.

CI din circulație se consideră, însă, că nu sînt identice cu cele care se depun la nivel glomerular. În timp ce CIC reprezintă o reacție normală care duce la inactivarea și eliminarea Ag agresoare, CI depuse reprezintă numai un procent din cele formate în circulație, dar care au un tropism special pentru structurile renale, datorită și unei afinități mai mari a anumitor Ag (de exemplu, virale) pentru aceste structuri, la care secundar se atașează Ac, formînd astfel CI.

FACTORII CARE FAVORIZEAZĂ LOCALIZAREA SELECTIVĂ A CIC LA NIVEL RENAL

(fig. 31.6)

a) Existența unor *fenomene hemodinamice locale.*

b) *Anumite proprietăți fizico-chimice* ale CIC, printre care clasa Ac și aviditatea lor, dar mai ales mărimea rețelei și sarcina electrică.

Depozitarea selectivă a CIC la nivel glomerular, precum și efectele lor, par a fi rezultatul interacțiunii acestor complexe cu factori celulari. Totodată, printre factorii responsabili pentru varietățile de GN umane prin CI se includ și ritmul de formare al CI și durata expunerii la CI circulante.

c) *Proprietățile biologice* ale CIC, care duc la eliberarea de amine vasoactive, iar acestea afectînd în continuare permeabilitatea capilară, cresc localizarea CIC la nivel glomerular. Prin administrarea de amine vasoactive (5-HT etc.) s-a observat facilitatea localizării CI. O serie de studii au stabilit că, la iepuri, trombocitele reprezintă rezervorul major de amine vasoactive și că depleția trombocitară sau administrarea de antihistaminice protejează animalul împotriva dezvoltării GN, realizînd un mecanism patogenic care se autoamplifică.

d) Existența la nivelul celulelor glomerulare a unor *receptori* pentru porțiunea Fc a Ig agregate în complexele imune și a unor receptori pentru componente ale C fixate sau nu pe CIC, care fac să fie reținute imunochimic CIC ajunse în structurile glomerulare.

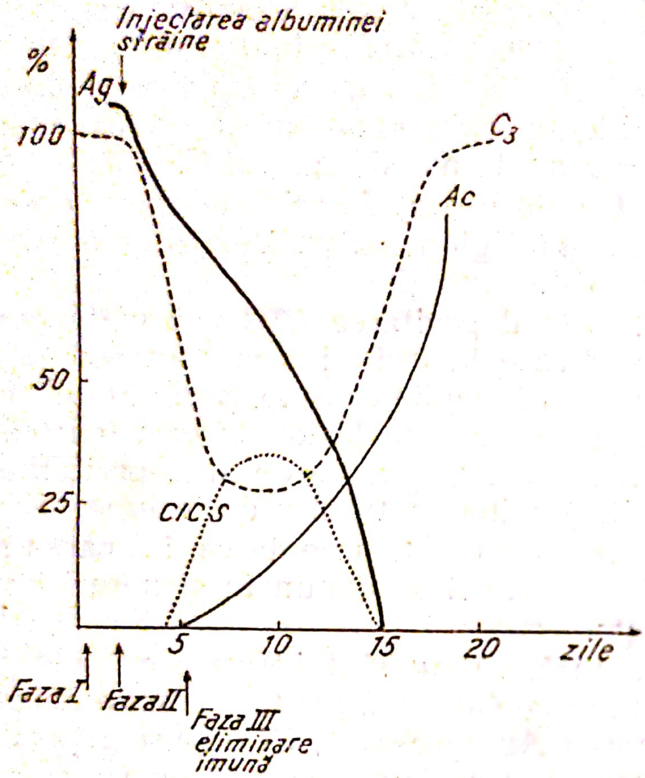


Fig. 31.6. Dinamica complexelor imune circulante (după A. Sobel și G. Lagrue, 1977).

e) *Funcția mezangială.* Capacitatea mezangiului de a reacționa în prezența unor molecule cum sînt CI poate fi de o importanță majoră în dezvoltarea GN prin CI. Deși se cunosc puține lucruri despre factorii care afectează activitatea celulelor mezangiale, pare posibil ca depunerea locală de fibrină, caracteristicile CI, precum și vîrsta organismului afectat să aibă importanță.

Lucrări recente sugerează că diferite antecedente patologice la copil și la adult ar putea fi legate de diferențe în funcția celulelor mezangiale. De asemenea, unii autori sugerează că administrarea de corticoizi determină localizarea preferențială a CI în mezangiu, mai degrabă decît pe MBG.

Prin examene în imunofluorescență, s-au evidențiat CI depuse mezangial, apărînd ca depozite de aspect granular, discontinue, neregulate, cu conținut de Ig, de multe ori însoțite de componente ale C, iar prin examene de microscopie electronică s-au evidențiat depozite electronodense, în majoritate cu structură omogenă.

Rolul macrofagelor și celulelor mezangiale. Macrofagele și celulele mezangiale posedă un receptor pentru fragmentul C3b. CIC conținînd C3b aderă la membrana acestor celule, ceea ce le facilitează pătrunderea lor intracelulară. Prezența unui receptor pentru fragmentul Fc al Ig a fost demonstrată la nivelul macrofagelor și monocitelor, iar la nivelul celulelor mezangiului apare posibilă, fără a fi demonstrată.

Interacțiunea macrofagului cu CI, în special prin intermediul fragmentului Fc al Ig, declanșează două feluri de fenomene:

— pe de o parte, interacțiunea provoacă fagocitoză cu pătrunderea complexului imun în celulă și fuziunea fagozomului primar cu lizozomul, pentru a forma un fagozom secundar; acest proces se termină de obicei cu distrugerea complexului imun de către enzimele proteolitice. Totuși, cînd este vorba de un antigen bacterian sau viral, acesta poate să se multiplice în interiorul macrofagului. Distrugerea sa nu este atunci posibilă decît prin „activarea" macrofagului, de exemplu prin mediatori eliberați de limfocitele T sensibilizate, aflate în contact cu macrofagul;

— pe de altă parte, interacțiunea dintre macrofag și complexul imun provoacă fenomenul de exocitoză, de eliberare în mediul extracelular a unor factori, printre care se găsește o substanță proteolitică ce distruge țesuturile învecinate și un mediator stimulant al proliferării fibroblastelor și sintezei fibrelor de colagen care stau la originea fenomenelor de hialinoză și de scleroză renală.

LOCALIZĂRILE CIC LA NIVEL RENAL

Studiile prin imunofluorescență și microscopie electronică, în afară de evidențierea modului de depunere a CIC, au ajutat la precizarea nivelelor la care se depozitează CIC în structurile renale și anume:

a) subepiteliale în:
- — GN postinfecțioase (transmembranoase)
- — GN membranoase
  - — perimembranoase
  - — epimembranoase
  - — extramembranoase

b) subendoteliale și/sau mezangiale:
- — difuze
- — localizate

c) subendoteliale și intramembranoase în:
- — GN endomembranoase
- — GN membrano-proliferative
- — GN cu hipocomplementemie persistentă.

Persistența CIC la aceste nivele structurale este legată atît de viteza de formare a CIC, determinată și controlată de formarea Ac față de Ag endogene sau exogene implicate, cît și de activitatea de *clearance* pe care o exercită asupra CIC anumite sisteme.

FACTORII CARE INFLUENȚEAZĂ ELIMINARE CIC (fig. 31.7)

Acești factori acționează în principal, prin trei tipuri de mecanisme:

a) interacțiunea CIC cu sistemul reticulo-endotelial (sistemul fagocitar mononuclear), în special prin constituenții săi celulari;

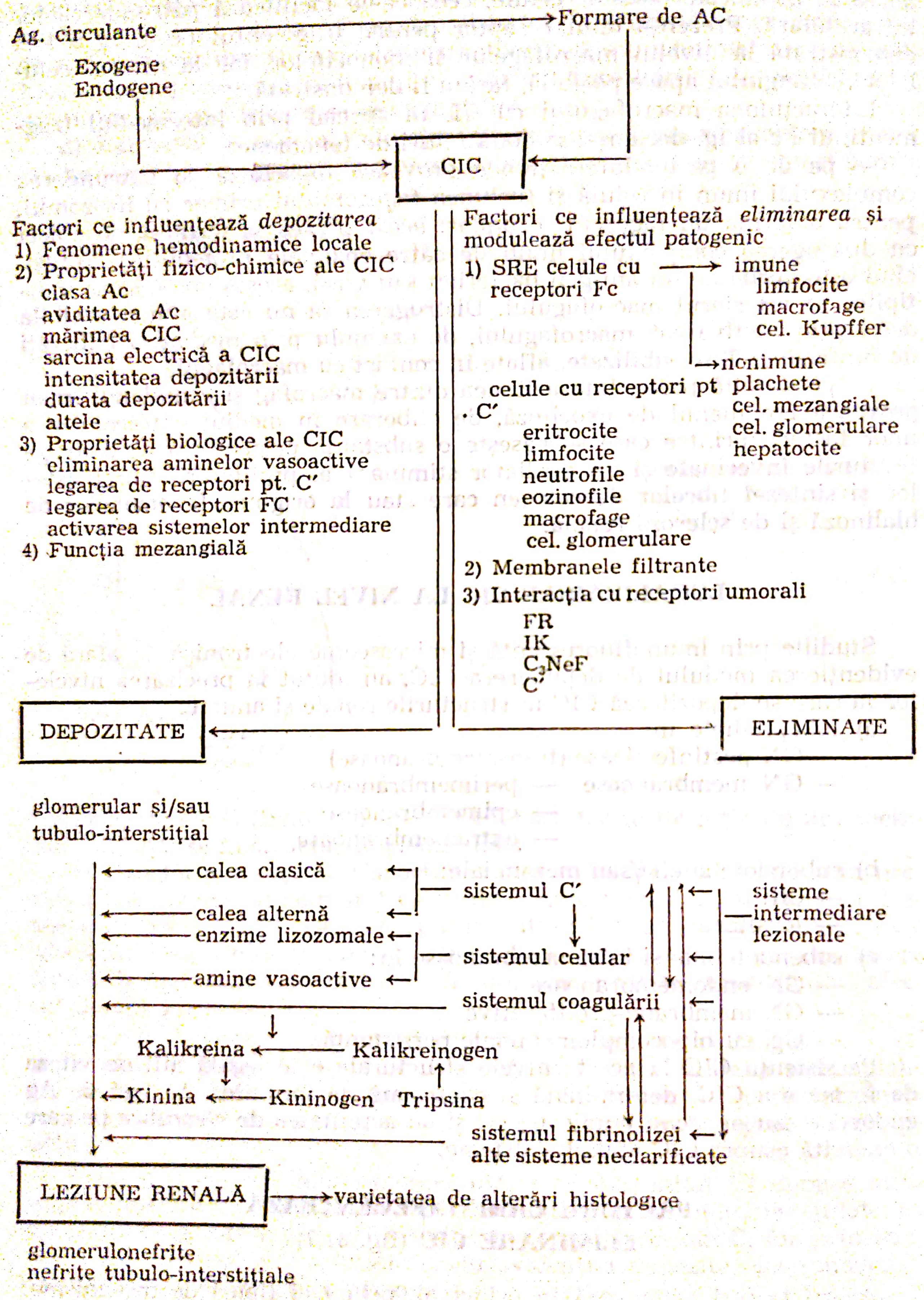

Ag. circulante
Formare de AC
Exogene
Endogene
CIC
Factori ce influențează *depozitarea*
1) Fenomene hemodinamice locale
2) Proprietăți fizico-chimice ale CIC
clasa Ac
aviditatea Ac
mărimea CIC
sarcina electrică a CIC
intensitatea depozitării
durata depozitării
altele
3) Proprietăți biologice ale CIC
eliminarea aminelor vasoactive
legarea de receptori pt. C′
legarea de receptori FC
activarea sistemelor intermediare
4) Funcția mezangială
Factori ce influențează *eliminarea* și modulează efectul patogenic
1) SRE celule cu receptori Fc
imune
limfocite
macrofage
cel. Kupffer
nonimune
plachete
cel. mezangiale
cel. glomerulare
hepatocite
celule cu receptori pt C′
eritrocite
limfocite
neutrofile
eozinofile
macrofage
cel. glomerulare
2) Membranele filtrante
3) Interacția cu receptori umorali
FR
IK
C_3NeF
C′
DEPOZITATE
ELIMINATE
glomerular și/sau
tubulo-interstițial
calea clasică
calea alternă
enzime lizozomale
amine vasoactive
sistemul C′
sistemul celular
sistemul coagulării
sisteme intermediare lezionale
Kalikreina
Kalikreinogen
Kinina
Kininogen
Tripsina
sistemul fibrinolizei
alte sisteme neclarificate
LEZIUNE RENALĂ
varietatea de alterări histologice
glomerulonefrite
nefrite tubulo-interstițiale

Fig. 31.7. Mecanisme imunopatologice ale leziunii renale induse prin CIC.

b) trecerea prin membrane filtrante;
c) interacțiunea CIC cu receptorii umorali.

INTERACȚIUNEA CIC CU SISTEMUL CELULAR

Între elementele celulare implicate în îndepărtarea CIC se disting celule cu receptori pentru fragmentul Fc al Ig complexate și celule echipate cu receptori pentru componente activate ale C.

Dintre celulele cu receptori pentru fragmentul Fc fac parte *celule imune* (limfocite, macrofage, celulele Kupffer), precum și *celule nonimune* (trombocite, hepatocite, celulele glomerulului, celulele mezangiale, sinoviocite). Legarea CIC la receptorii Fc depinde de proprietățile fizico-chimice ale CIC și de raportul care există între Ag și Ac în rețeaua CIC, constatîndu-se o legătură mai mare la receptorii Fc atunci cînd CIC sînt la echivalență.

Totodată, *clearance*-ul CI necesită funcția integrală a receptorilor Fc; insuficiența funcțională a acestor receptori, posibil a fi alterată în leziunile renale sau/și prin complicațiile leziunii renale (hepatice, articulare etc.), duce la persistența CI în circulație.

În ceea ce privește sistemul de îndepărtare a CIC prin celulele echipate cu receptori pentru C, studii recente (Uhr, 1981) arată fagocitoza CIC pe calea receptorilor pentru componentul C3b fără a necesita participarea receptorilor Fc.

Celulele implicate în mecanismul de *clearance* al CIC, transportînd componente de C pe structura lor, sînt numeroase și anume: eritrocite, limfocite, neutrofile, eozinofile, macrofage care au drum prin rinichi. Pe de altă parte, se menționează prezența receptorilor pentru componente ale C și la nivelul spațiului urinar al celulelor epiteliale parietale și viscerale ale glomerulului, zonă adesea distantă de locul obișnuit de depozitare a CIC.

TRECEREA CIC PRIN MEMBRANELE FILTRANTE

În ceea ce privește calea de eliminare a CIC prin membranele filtrante aceasta se consideră că duce la leziuni secundare în țesuturi, mai ales prin efectul patogen local de stimulare a sistemelor intermediare și, în principal, activarea C. Prin membranele filtrante, CIC trec atunci cînd sînt de dimensiuni mici și în exces de Ag.

Deficiența sistemelor de îndepărtare a CIC duce la persistența depozitelor de CIC și aceasta are ca efect prelungirea contactului sistemului imun cu Ag, fapt care facilitează extinderea răspunsului imun prin recunoașterea antigenului.

INTERREACȚIA CIC CU RECEPTORII UMORALI

Interreacția CI cu receptorii umorali, influențînd mărimea CI, solubilitatea și implicit afinitatea CI pentru țesutul renal, este un fenomen extrem de eficient în modularea proprietăților CI.

Dintre receptorii umorali, care influențează cel mai evident efectul patogen al CIC, mai ales în bolile renale, mai importanți sînt socotiți a fi factorii reumatoizi (FR), imunoconglutininele (IF), factorul nefritic (C3NeF) și sistemul complement (C).

Factorii reumatoizi (FR) reprezintă o întreagă familie de autoanticorpi ai căror stimul îl constituie molecula modificată de IgG ce induce formarea de autoanticorpi de clasă IgM, IgG, IgA, IgD, dirijați față de IgG nativă sau agregată. FR au următoarele proprietăți care interferează cu efectul patogen al CI:

a) blochează absorbția agregatelor intacte prin formarea unor agregate mai mari sau prin facilitarea catabolismului agregatelor;

b) pot altera legături CIC cu IgG agregate prin calea receptorilor C3b descrisă în glomerulii renali;

c) inhibă legătura C cu agregatele legate de eritrocite cînd FR este de natură IgM.

Aceste reacții posibile ale CI cu receptorii umorali de tip imun anormal ca FR sînt important de cunoscut, deoarece bolile renale cu leziuni prin CI depozitate pe MBG pot fi secundare bolilor cu FR, prezentînd particularități imunologice mai ales în profilul C, știut fiind că FR au rol competitiv cu C asupra CIC.

Imunoconglutininele (IK) sînt Ac de clasă IgM dirijați împotriva componentelor activate ale C, mai ales C3b și C4b. *In vitro,* IK reacționează cu CI provocîndu-le solubilizarea, iar la om, IK au roluri importante în metabolismul și distribuția CI, prin inhibarea legăturii componentului C3b la receptorii de membrană și creșterea agregării CIC ce conțin C.

IK sînt considerate a contribui masiv la procesul de solubilizare a CI, descris recent a avea loc prin calea receptorilor C3b din glomerulii renali. Se pare că efecte benefice sau nocive ale CIC asupra organismului depind de modificări minime ale IK.

Factorul nefritic (C3NeF) constituie un receptor imun umoral de mare importanță pentru CIC în bolile renale.

C3NeF este considerat a fi un autoanticorp de clasă IgG cu specificitate contra C, în special față de C3b — convertaza căii alternative, mai precis contra determinanților antigenici ai componentului Bb, care sînt expuși după interacțiunea componentului Bb cu C3b.

Legarea C3NeF la C3-convertază (C3bB și C3bBb) are ca efect major stabilizarea enzimei, prelungindu-i înjumătățirea de la 4 la 40 de minute și ducînd, implicit, la prelungirea activității ei de scindare a componentului C3 în C3b și C3a. Este de semnalat, de asemenea, faptul că enzimele stabilizate de C3NeF sînt rezistente la mecanismele de control homeostatic reprezentate de inactivatorul lui C3b(I) și H.

Față de C3NeF s-a identificat și un Ac, numit factor inițiator (IF) al activării căii alternative, care este similar antigenic cu C3NeF dar diferit ca greutate moleculară.

Sistemul complement (C). În afară de reacția CIC cu receptorii umorali descriși mai sus, întîlniți în boli cu leziuni renale prin depozitarea CIC la nivelul structurilor renale, principalul modulator umoral al CIC îl constituie sistemul C (v. fig. 31.1).

Se consideră că sistemul C are ca țintă CIC, jucînd un rol major în *clearance*-ul anumitor tipuri de CIC, mai ales al celor în care Ig agregate sînt de clasă IgG sau IgM.

Activarea C prin CIC duce la întreruperea moleculelor de C3 în rețeaua Ag-Ac producînd un rearanjament al C.I.C. într-un complex mai mic și mai solubil. Dacă funcția C este deficientă prin consumarea unor componente, rata de înlăturare a CIC poate fi mult modificată.

Totodată, trebuie avut în vedere faptul că deficiențe în componentele sistemului C pot agrava sau chiar contribui la dezvoltarea bolilor cu CIC care determină leziuni renale.

Plecînd de la observațiile care compară C cu un efect asemănător detergentului asupra precipitatelor imune (Nussenzweig, 1981), s-a studiat interacțiunea între C și CIC preparate cu diverse Ag și s-a găsit că fiecare enzimă de pe căile clasice sau alternative a C poate fi asamblată pe agregatele imune. Solubilizarea CIC are loc mai ales cînd CIC iau calea alternativă (v. fig. 31.1) a C3-convertazei ($\overline{\text{C3bBb, P}}$) ce clivează C3 in faza fluidă și unul din produșii acestei reacții (peptidul C3b) se acumulează pe rețeaua CIC.

Deși solubilizarea CIC se poate produce în absența componentelor căii clasice a C (C2, C4, ioni de calciu), reacția este mult accelerată dacă agregatele imune conțin și C3-convertaza căii clasice ($\overline{\text{C4b 2a}}$).

Cel mai probabil rol al $\overline{\text{C4b 2a}}$ este considerat acela de a cliva C3 și a produce o rețea asociată cu molecule de C3b care, la rîndul lor, să servească de sediu pentru inițierea asamblării mai viguroase a C3-convertazei căii alterne (C3b, $\overline{\text{Bb, P}}$).

Apariția și dinamica CIC asociată cu dinamica sistemului C în modelele experimentale de GN acută apărută în boala serului acută, poate fi urmărită în fig. 31.6.

MODELE EXPERIMENTALE DE GLOMERULONEFRITE CRONICE

Modelele de GN cronice, de obicei membranoase, sînt similare în multe privințe cu GN cronice umane, în care Ag sînt eliminate din situsuri endogene sau din microorganisme replicative, existînd posibilitatea de a se dezvolta un nivel continuu sau fluctuant de CIC cu compoziție moleculară variată. În această situație, deși marea majoritate a CI se admite că se formează în circulație și apoi sînt depozitate în structurile vasculare, se admite și posibilitatea ca, datorită capacității de a difuza în compartimentul extravascular a Ag endogene, cît și capacității de difuzare a Ac circulanți, să se poată forma CI la nivel interstițial. Un argument în acest sens ar putea fi constituit de depozitarea CI în zonele interstițiale ale rinichiului.

Modelele experimentale de GN cronice pot fi induse prin injectări repetate, de cantități mici de proteină serică străină, o perioadă lungă de timp (2—3 luni), necesară expunerii prelungite a animalului la prezența CIC.

În acest tip de model experimental, apariția GN cronice depinde de balanța dintre cantitatea de Ag injectat și cantitatea de Ac sintetizat, care pare a influența cel mai mult nefritigenicitatea CIC.

Tipul 1, cu lipsă de răspuns în Ac, deci fără formare de CIC și fără apariția GN cronice.

Tipul 2, cu răspuns puternic în Ac, la care chiar doze mici de Ag duc la formarea de complexe insolubile cu greutate moleculară mare, care sînt ineficiente pentru a produce leziunea glomerulară, deși ele se pot localiza în mezangiu.

Localizarea mezangială a CIC este observată în timpul dezvoltării GN cronice din boala serică cronică, înainte de identificarea depozitelor de CI la nivel glomerular.

Aceste observații au sugerat că zona mezangială posedă o capacitate fagocitară a CIC, care poate fi la un moment dat depășită, mezangiul nemaiputînd să-și exercite funcția protectoare.

Tipul 3, cu răspuns slab pînă la moderat în formarea Ac, permite formarea de CIC solubile, în exces moderat de Ag, care perpetuează răspunsul imun al gazdei și totodată favorizează recircularea și depozitarea CIC în glomeruli, cu apariția GN cronice.

Din studiile folosind albumina bovină marcată radioactiv pentru cuantificarea atît a Ac formați cît și a CIC depozitate, s-a constatat că simptomele renale se dezvoltă nu atît în funcție de tipul și cantitatea Ag și nici în funcție de cantitatea exactă a Ac fabricați de animalul gazdă, cît în funcție de proporția dintre Ag administrat și Ac formați. Cu alte cuvinte, cantități mici de Ag ar induce formarea de CIC nefritigene la gazde cu un răspuns imun slab, iar cantități mari de Ag ar induce CIC nefritigene numai la gazde cu un răspuns imun activ puternic.

De mare interes este observația că în GN cronică experimentală administrarea unui mare exces de Ag la animalele cu boală manifestă, duce la evacuarea depozitelor de CI din glomeruli și la restabilirea morfologică și clinică a animalelor cu leziuni glomerulare ireversibile. Aceste observații au sugerat potențialul terapeutic specific al administrării de Ag în exces, în GN umane prin CI, dacă Ag complexat imun nefritigen ar putea fi identificat și ar putea fi folosit într-o formă pură nontoxică.

Pe lîngă GN induse experimental cu proteină serică străină, există și posibilitatea realizării modelului experimental de GN în care Ag este extract de rinichi omolog amestecat cu adjuvant complet Freund. Acest tip de GN realizat de Heyman este corelat cu apariția unor autoanticorpi specifici, printre care un anticorp dirijat împotriva unei lipoproteine a marginii în perie a celulelor tubulare a tubului contort proximal. În urma agresiunii celulare rezultînd din acțiunea acestor autoanticorpi, lipoproteinele tisulare sînt eliberate în circulație unde interacționează cu anticorpii circulanți antilipoproteină, formînd CIC, în care Ag responsabil de această reacție imunitară este deci un Ag autolog tubular.

GN obținută se manifestă prin proteinurie severă, iar la examenele în imunofluorescență este caracterizată prin depozitarea amplă de CI pe latura subepitelială a MBG, identificîndu-se la acest nivel imunoglobulinele implicate în CI, cît și Ag tubular renal. Acest model experimental are asemănări cu nefropatia glomerulară cu depozite extramembranoase produsă la șoarece prin injecții cu biclorură de mercur, care ar leza celulele tubulare cu eliberarea în circulație a unui Ag tubular specific.

GN cronice prin CIC sînt frecvente la animalele atinse de infecții virale cronice cu: virusul lactodehidrogenazei, al coriomeningitei limfatice, al sarcomului Maloney, boala vizonilor insulelor aleutine, anemia calului și holera porcului. Același tip de GN cronică prin CIC se observă și la animalele predispuse genetic la autoimunitate: hibrizi (NZB×NZW), șoareci Swau și cîinii lupici. Aceste modele animale au asemănări cu infecțiile cronice de origine parazitară sau virală la om și cu afecțiuni autoimune ca boală lupică.

METODE DE EVIDENȚIERE A COMPLEXELOR IMUNE CIRCULANTE

EVIDENȚIEREA CIC DEPOZITATE LA NIVELUL STRUCTURILOR RENALE

În general, prin studiile de *imunofluorescență* pe secțiuni renale, se evidențiază depozite de CI dispuse într-un model granular ce cuprinde zone extinse de MBG într-o distribuție întreruptă și neregulată, putînd fi de aspect difuz (ce implică în întregime MBG sau MBT) sau de aspect segmentar. Depozitarea poate fi extinsă la MBG sau poate fi limitată la nivel mezangial. Aceste depozite sînt constituite din Ig, de obicei IgG și IgM, rar IgA, și din componente ale sistemului C.

Prin studii de eluție s-au identificat sisteme Ag–Ac implicate în leziunea renală indusă prin CI.

Tehnicile pentru studiile cantitative ale CI depozitate glomerular folosesc omogenizarea unei porțiuni din rinichi, în anumite condiții, fracționarea eluatului și apoi analiza CI din supernatant.

DETECTAREA COMPLEXELOR IMUNE CIRCULANTE LA NIVEL UMORAL

Testele care sugerează prezența CIC sînt următoarele:

— hipocomplementemia ce poate sugera legarea C de CIC;

— prezența crioglobulinelor, care poate constitui un indicator al existenței CIC;

— fluctuațiile Ac circulanți antinucleari la pacienții cu lupus eritematos diseminat.

Metodele pentru determinarea propriu-zisă a CIC folosesc două tipuri de tehnici:

a) *fizico-chimice:* ultracentrifugare, gelfiltrarea și precipitarea cu polietylenglicol (PEG).

b) *biologice,* bazate pe capacitatea CIC de a interacționa cu sistemele receptoare celulare sau umorale și anume: factorii reumatoizi, componentul Clq, receptorii Fc de pe plachetele și macrofagele care recunosc porțiunea Fc a imunoglobulinelor complexate.

— În tehnicile biologice se folosește și propietatea imunoconglutininelor anti C3b și anti C4b, precum și proprietatea receptorilor C3 de pe limfocitele B de a recunoaște componentul C3 legat la complexe imune.

— Testul precipitării Clq în diverse variante se bazează pe insolubilitatea produsului de reacție între CIC și Clq, deoarece această moleculă se combină cu IgG în CIC cu rețea mare și se vizualizează printr-o linie de precipitare în agaroză.

— Testul care folosește factorii reumatoizi (FR) pentru recunoașterea IgG complexate imun se bazează pe faptul că situsul receptor al CIC pentru FR diferă de situsul receptor pentru Clq și evidențiază totodată alte caracteristici ale CIC decît cele detectate prin legarea de Clq.

— Testul interreacției conglutininelor cu C3b legat de CIC, care la rîndul lor sînt evidențiate prin Ac radiomarcați anti IgG.

— Tehnica agregării plachetare folosește capacitatea de interacțiune a CIC cu plachetele, prin receptorii Fc ai acestora.

— Tehnica cu celulele limfoblastoide Raji folosește fixarea complementului legat de CI, de receptorii pentru C3d, C3b și Clq, prezenți pe suprafața celulelor Raji.

În afară de metodele pentru detectarea CIC s-au dezvoltat și metode pentru scindarea CIC și analiza constituenților lor.

Scopul cunoașterii constituenților CIC are următoarele aspecte:

a) *identificarea Ag* pentru a face posibilă definirea cauzei și naturii exacte a bolii renale; ca Ag în CIC pot fi găsite medicamente, factori infecțioși bacterieni, virali, parazitari, componente tisulare proprii etc.;

b) *studiul compoziției moleculare a CIC* poate ajuta la mai buna înțelegere a potențialului lor nefropatogenic; patogenitatea CIC la nivel renal, în afara factorilor locali, depinde și de proprietățile biologice și fizico-chimice ale Ag, ale Ac, ale produsului lor, de greutatea moleculară și valențele Ag, de clasa subclasa și afinitatea specifică a Ac, de raportul între Ag și Ac în CIC și capacitatea CIC de a activa sistemele lezionale intermediare și, mai ales, C prin calea clasică sau/și alternativă, precum și capacitatea CIC de a interacționa cu FR, cu IK, cu C3NeF și cu diversele sisteme de receptori celulari;

c) *urmărirea constituenților CIC* ar putea deveni un important criteriu în încercările de a trata nefropatiile induse de prezența CIC prin metode de plasmafereză sau prin metode de absorbție *ex vivo* a CIC sau numai a unui singur constituent care ar modifica configurația CIC din punct de vedere al patogenității.

Totodată, caracterizarea amănunțită a CIC ar ajuta de asemenea la elaborarea unei clasificări mai ample imunohistologice a nefropatiilor.

În general, pentru analiza constituenților CIC se utilizează cele două tipuri de metode, fizico-chimice și biologice:

a. Disocierea CIC la pH acid, prin uree sau căldură.

b. Examinarea precipitatelor PEG la microscopul electronic.

c. Manipularea CIC *in vitro* prin adăugarea Ag exogen suspectat, purificat, pentru a induce transformarea CIC din exces de Ac în exces de Ag, sau pentru transformarea CIC din ușor exces de Ag în CIC cu exces mare de Ag, care apoi să fie testate pentru capacitatea lor de a fixa componentele C.

d. Liza cu pepsină a CI în care Ag este o proteină ce va elibera F(ab)2 care apoi va fi testat pentru specificitate.

e. Determinarea calitativă a componenților CI prin separarea Ac de Ag prin metoda focalizării izoelectrice; o perfecționare a focalizării izoelectrice folosește proteina A imobilizată.

f. Determinarea cantitativă a componenților CI prin focalizare izoelectrică în gel de Sefadex.

g. Determinarea calitativă a componenților CI prin electroforeză bidimensională, care separă constituenții CI după pH și după greutatea moleculară. Se consideră că testele pentru detectarea CI, devenit aplicabile clinic ar putea fi utilizate în monitorizarea efectului formelor de terapie „imunosupresivă" nespecifică în tratamentul GN și ar fi, în plus, folositoare în determinarea timpului optimal pentru transplantul renal și pentru prevenirea GN recurente prin CIC în grefă.

În GN umane prin CIC asociate diverselor entități clinice s-au putut evidenția numeroase sisteme Ag-Ac din care sînt redate mai jos, după Wilson:

	Antigene		Condiția clinică
Exogene	1. *Farmaceutice*		
	Droguri Antitoxine Antiseruri Hormoni		*Boala serului*
	2. *Agenți infecțioși*		
	Bacterieni	— Streptococi nefritigeni	GN acută
		— *Stafilococcus albus*	șunturi a—v infectate
		— *Treponema pallidum*	sifilis
		— *Salmonella typhi*	febră tifoidă
		— Enterococi	endocardite
		— *Diplococcus pneumoniae*	pneumonie
		— Bacilul Hansen	lepră
		— Filasie	filarioză, febră dengă
	Parazitari	— *Plasmodium malariae*	malaria
		— *Plasmodium falciparum*	
		— *Schistostoma Mansoni*	schistosomiază
		— *Toxoplasma Gondii*	toxoplasmoză
	Virali	— Hepatitele B	hepatite
		— Virusul Epstein-Barr	mononucleoză infecțioasă, limfom Burkitt
		— Virusul rujeolos	panencefalite sclerozante subacute
		— Oncovirusuri	leucemii
Endogene	Agnucleare		LED, artrite reumatoide
	Imunoglobuline		Crioglobulinemii mixte
	Tireoglobulină		Tiroidite
	Ag carcinoembrionar		Neoplasme
	Ag tumorale		GN cu carcinom de colon Carcinomul renal
	Ag tubulo-renale		Siclemie GN membranoasă din Japonia

LEZIUNI RENALE UMANE INDUSE PRIN CIC

Mecanismul imunopatologic lezional indus prin depozitarea CIC la nivelul structurilor renale este considerat a fi responsabil de cea mai mare parte din nefropatiile umane, cu predominanță de nefropatiile glomerulare. În funcție de depozitarea glomerulară și/sau extraglomerulară a CIC, leziunea renală îmbracă aspecte clinico-anatomice de GN și de nefrite tubulo-interstițiale. Depozitarea CIC poate fi limitată la rinichi, ca în *GN primare*, sau poate fi *secundară* unei depozitări vasculare generale, ca în bolile sistemice cu CIC. Există și posibilitatea mai rară, *intermediară*, în care depozitarea CIC în rinichi este asociată și cu depozitarea la nivelul alveolelor pulmonare, îmbrăcînd tabloul clinic de sindrom Goodpasture.

În ultima vreme, detectarea uneia sau mai multor clase sau subclase de imunoglobuline, precum și a componentelor C și a Ag legate de fibrinogen, cu evidențierea a diferite moduri de depozitare granulară la nivel renal, sugerează posibilitatea subdivizării diagnosticului de GN prin CIC pe o bază imunopatologică, în mod individual. Aprecierea localizării CI, precum și analiza constituenților depozitați la nivel renal poate fi de mare ajutor în stabilirea etiologiei.

VARIETĂŢI ANATOMO-CLINICE, ETIO-PATOGENICE ŞI BIOCHIMICE ALE GN

a) După *localizarea CI* au fost descrise o localizare mezangială și o localizare glomerulară.

Localizarea mezangială sugerează prezența de CI mari, care sînt preferențial eliminate prin mezangiu. CI mari sînt formate fie cu Ag cu greutate moleculară mare, fie în exces de Ac și, în acest caz, Ac liberi pot fi detectați în ser.

Localizarea glomerulară sugerează CI mici, în exces de Ag, cu posibilitatea de a decela Ag. De asemenea, se iau în considerare modul de depozitare granulară, cantitatea depozitelor, compoziția și distribuția lor, precum și numărul glomerulilor afectați de această depozitare, corelate cu aspectele morfologice și clinice.

Datele imunohistochimice permit stabilirea pe baza acestor date a unor diagnostice morfo-clinice foarte fine, fapt important pentru prognosticul și terapia nefropatiilor.

b) *Compoziția depozitelor de CI* constituie, de asemenea, un criteriu de diagnostic.

Componența depozitelor granulare în diferite clase și subclase de imunoglobuline și asocierea dintre ele diferă în diversele nefropatii. Cea mai frecventă clasă de imunoglobuline prezentă în depozitele de CI este IgG care a putut fi detectată per gram în țesut. Frecvent asociată cu IgG este IgM, care uneori se poate detecta predominant sau chiar singură în GN focală și sclerozantă.

IgA este găsită cu predominanță la bolnavii cu GN focale din boala Berger. Evidențierea depozitelor subendoteliale de IgA permite diferențierea între nefropatia IgA cu depozite IgA (IgA tipul II) și nefropatia IgA fără depozite subendoteliale (IgA tipul I).

Prin metode histometrice s-au pus în evidență creșteri progresive ale matricei mezangiale și hipercelularității mezangiale în nefropatia IgA tipul II și GN MP, spre deosebire de nefropatia IgA tipul I, în care modificările histologice rămîn staționare.

Corelarea criteriilor clinice și biologice cu urmărirea depozitelor subendoteliale de IgA, a făcut posibilă considerarea nefropatiei IgA tip II ca tip intermediar din punct de vedere patologic și clinic între nefropatia IgA tipul I și GNMP cu depozite de IgA.

IgA mai este găsită și în leziunile din vasculitele imune cu determinări renale, ca în purpura Henoch-Schönlein.

IgE și *IgD* au fost observate rar în secțiunile renale din GN, dar nivele crescute circulante au fost găsite în reacțiile tubulo-interstițiale difuze după meticilină, sulfamide și alte droguri.

Glomerulonefritele acute și glomerulonefritele rapid progresive, într-un procent de 74% din cazuri, sînt caracterizate la examenele în imunoflourescență prin prezența depozitelor granulare formate constant din IgG și C3, rar IgM și cantități variabile de IgA de-a lungul MBG. Frecvent se evidențiază fibrinogen. Dintre componentele C se remarcă mai ales cele ale căii clasice, adică Clq, C2, C4 și C3. Uneori se decelează componente ale C neînsoțite de prezența Ig. În variantele de *GN proliferative* se observă o diferențiere a dispoziției depozitelor granulare de CI, în sensul că în *GN proliferativă difuză*, depozitele granulare sînt prezente difuz în lungul MBG și mezangiu, în *GN proliferativă focală* depozitele granulare sînt segmentare, limitate la segmente ale MBG sau mărginind mezangiul, iar în *GN proliferativă cu formațiuni semilunare*, se observă depozite granulare reziduale în glomerulii parțiali hialinizați și în mezangiu. În GN proliferative, depozitarea este de obicei mai împrăștiată și mai neregulată decît în *GN membranoasă*, în care deși modelul de depozitare granulară este difuz, MBG are un aspect foarte neregulat. În afară de depozitarea granulară glomerulară se poate evidenția în imunofluorescență și o depozitare extraglomerulară, la nivelul vaselor renale, cu interstițiu și în MBT, această localizare fiind întîlnită frecvent în bolile sistemice prin CIC cu determinare renală.

Pentru imunopatogeneza prin mecanismul depozitării de CIC într-un procent considerabil de glomerulonefrite rapid progresive pledează și asociația GNRP cu o mare varietate de condiții clinice cunoscute ca avînd componente imunopatologice, cum sînt: sindromul Goodpasture, poliarterita nodoasă, lupusul sistemic eritematos, sindromul Henoch-Schönlein, vasculite necrotizante acute, granulomatoza Wegener, endocardite infecțioase, crioglobulinemia mixtă.

Chiar formele „idiopatice“ de GNRP au o histologie și imunopatologie foarte eterogenă, astfel încît în prezent nu se mai pot alcătui programe terapeutice și de recuperare pentru GNRP fără a defini natura și gradul leziunii renale prin examene imunologice, mai ales examenul în imunofluorescență.

În *GN cronice* se întîlnesc modele granulare de forme diferite, de aspect rezidual la nivelul glomerulilor și mezangiului, cuprinzînd IgG, IgA, IgM. Fibrina este prezentă în cantități variabile. În ceea ce privește *GN secundare unor boli sistemice prin CIC* sau boli eredo-familiale, tabelul 31.4 cuprinde caracteristicile mai frecvente imunologice umorale și tisulare de la nivelul secțiunilor renale corespunzătoare acestor nefropatii.

Tabelul 31.4

Caracteristicile imunologice umorale și tisulare în diverse tipuri de nefropatii

	C3	Ig	AAN	Ac. Anti-MBG	Ac. Anti-ADN nativ	CRIO-Ig	CI circulante	Imunofluorescență pe secțiuni renale
LED	+→+++	↑IgG	+++	—	+++	++	+++	C3IgG, IgM, IgA, C12, C4 granular
Purpura Henoch-Schönlein	—	↑IgA	—	—	—	++	+++	IgA, IgG, C3 properdină, fibrinogen aspect granular
Poliartrite	+	↑IgG	+	—	±	++	+++	IgG, IgM, C
Granulomatoza Wegener	±	IgA ↗ IgE ↗	—	—	—	±	++	IgG, IgA, C
Mielom multiplu	—	↓↑ IgG, IgA IgD, IgE	—	—	—	+	±	Ig
Crioglobulinemie	++	±	—	—	—	+++	++	IgG, IgM
Boala Waldenström	—	↗IgM	—	—	—	—	—	
Sindrom Alport	—	—	—	—	—	—	—	Ig, C
Amiloidoze	—	±	—	—	—	—	—	IgG, C, depozite de amiloid similare cu lanțuri ușoare de IgG
Boala Fabry	—	—	—	—	—	—	—	
Siclemie	—	—	—	—	—	—	±	Depozite granulare de IgG, C și Ag renale tubulo-epiteliale
Nefropatia diabetică	—	—	—	—	—	—	±	

Țesutul renal extraglomerular poate fi și el sediul depozitării CIC și, implicit, al leziunilor declanșate de prezența acestora. Situația de acest fel cea mai des întîlnită este LED, în care, depozitele cu material nuclear și Ig sînt observate la nivel vascular, la nivel interstițial și în lungul MBT.

LED este exemplul cel mai clar de boală în care depozitele de complexe imune extraglomerulare pot duce la o *leziune tubulo-interstițială*. Aproximativ 70% din rinichii de la pacienții cu LED au depozite de complexe imune în artere, capilare, peritubular, țesut interstițial și MBT. Aceste depozite extraglomerulare se corelează bine cu leziunea interstițială histologică. Totuși nu se știe dacă CI contribuie la dezvoltarea *nefritei tubulo-interstițiale primare* prin depozitarea din circulație sau prin formarea lor *in situ*.

Disfuncția tubulară renală și, în special, acidoza tubulară renală, care complică unele boli autoimune, ca de exemplu, sindromul Sjögren, este un indicator dar nu o dovadă, că procesele imune pot fi implicate.

Pentru stadializarea diagnosticului, aprecierea prognosticului și stabilirea terapiei se urmăresc în dinamică aspectele imunologice umorale, care constituie de cele mai multe ori o reflectare fidelă a modificărilor homeostaziei imunologice din rinichiul afectat glomerular.

Examenele umorale imunologice vizează, în principal, constituenții CIC și anume evidențierea, cînd este posibil, a Ag, evidențierea Ac liberi, detectarea CIC și studiul în dinamică al C și al celorlalte sisteme intermediare lezionale declanșate de prezența CIC.

Tratamentul nefropatiilor cu CI se bazează în special pe antiflogistice nespecifice sau imunosupresive ce includ corticosteroizi, ciclofosfamida, azathioprină etc. folosite fie singure, fie combinate.

Teoretic, nefropatiile cu CI pot fi tratate cel mai bine prin identificarea și eradicarea sursei antigenice în cazul Ag exogene sau prin dezvoltarea manevrelor de blocare a răspunsului autoimun în cazul Ag endogene.

Eliminarea CIC poate fi, de asemenea, posibilă prin procedee extracorporeale, folosind materiale capabile să lege complexe. Imunosorbenți relativ specifici pentru îndepărtarea sistemului Ag-Ac de identitate cunoscută ar putea fi folosiți cu succes în terapie. În prezent, plasmafereza, mai puțin specifică, este considerată ca un mijloc ce modifică nivelul de CI sau de mediatori ai inflamației (de exemplu C), chiar dacă sistemul Ag-Ac nu este identificat.

GN cu CI evoluează adesea spre IR fapt care face necesară și luarea în considerație a transplantului renal. Din păcate, depozitele de CI se pot dezvolta și într-un rinichi transplantat, fie ca urmare a bolii inițiale prin CI, fie datorită CI formate în timpul numeroaselor stimulări antigenice posttransplant, incluzînd și stimulările prin Ag de histoincompatibilitate și Ag de la infecții ale primitorului supus terapiei imunosupresive.

O situație aparte, în mecanismul leziunilor renale prin CIC, o ocupă leziunile renale asociate bolilor maligne extrarenale. Aceste leziuni se manifestă de obicei ca sindrom nefrotic și semnificația clinică a acestor asocieri este reflectată de faptul că 11% din pacienții cu sindrom nefrotic au o boală malignă. Glomerulopatiile dezvoltate sînt din cele două tipuri:

boală mediată prin CIC și nefroză lipoidă sau sindrom nefrotic cu „modificări minime".

În cadrul leziunilor renale asociate cu boli maligne se face, în prezent, o separare între un prim grup de carcinoame ce dezvoltă sindrom nefrotic și un al doilea grup de limfoame cu sindrom nefrotic. Această separare este bazată pe observațiile imunologice că în cadrul primului grup, 95% din bolnavi dezvoltă leziuni renale prin CI, evidențiate prin imunofluorescență și microscopie electronică, pe cînd în grupul cu limfoame (majoritatea hodgkiniene) numai 28% din bolnavi au leziuni renale cu CI.

Mecanismul prin CI al leziunii renale din bolile maligne este susținut de incidența mare a CIC solubile la pacienții cu boli neoplazice. Deși natura exactă a acestor CIC este încă neclară, se acceptă totuși că ele sînt formate din agregate de Ac și Ag tumorale, deoarece s-au identificat atît Ag tumorale, cît și Ac specifici antitumorali dispuși la nivelul glomerulilor. Alte teorii implică CIC formate din Ac și Ag virale.

Sindromul nefrotic (nefroză lipoidică) cu „modificări minime" a fost descris în numeroase boli limfoproliferative și, în special, în boala Hodgkin. Deoarece în boala Hodgkin este implicat rolul patogen al limfocitelor T, s-a emis ipoteza elaborării unei limfokine toxice glomerulare de către aceste celule, fapt care ar explica alterarea permeabilității capilarelor glomerulare.

LEZIUNI GLOMERULARE ASOCIATE CU MODIFICĂRI ALE COMPLEMENTULUI (C)

O categorie aparte de leziuni glomerulare este considerată a fi produsă printr-un mecanism patogenic care implică modificări ale sistemului C.

În patologia renală umană, există dovezi că se poate produce activarea C independent de depozitarea CIC în glomeruli sau de existența Ac anti-MB. De asemenea, s-au evidențiat anumite asociații între modificările componentelor sistemului C și boala renală la om.

GN IDIOPATICE MEMBRANO-PROLIFERATIVE

Entitatea clinico-patologică cea mai bine studiată este GN idiopatică membrano-proliferativă (GNMP) sau GN cu hipocomplementemie persistentă, asociată cu imagini ale depozitării componentelor C în glomeruli, fără a se putea evidenția și alte componente imunologice inițiatoare, adică Ag și/sau Ig.

Deși se crede, în general, că această entitate este generată de implicarea, cu predominanță, a activării căii alternative a C, independent de depozitarea CIC la nivel glomerular, activarea căii clasice nu este exclusă în totalitate.

Este posibil ca activarea căii alternative a C în cazul GNMO sau GN cu lipodistrofie parțială să fie produsă de interacțiunea unor agregate de

IgA1, IgA2 sau IgE, de lipopolizaharide sau polizaharide, precum și de alte tipuri de substanțe, cu o beta-globulină ce constituie factorul inițiator (IF) seric, inactiv; aceasta, în urma contactului cu activatori ai căii alternative, trece în forma activă ($\overline{IF}$) care va iniția și va intra, astfel, în alcătuirea unei enzime capabile să cliveze C3 nativ.

Totodată se susține că există și posibilitatea ca să nu fie necesar $\overline{IF}$, ci să fie suficientă prezența unei cantități mici de C3 clivat și activat, adică o cantitate infimă de C3b.

ARGUMENTE PENTRU ACTIVAREA C INDEPENDENT DE CONFLICTUL IMUNOLOGIC ÎN BOLILE RENALE

În GNMP și mai ales în subsetul cunoscut ca „boala cu depozite dense“ și cu depozite subendoteliale de IgA, semnele activării căii alternative, independent de depozitarea CIC sau Ac anti-MBG, sînt următoarele:

a) Nivele serice scăzute de factor B.

b) Fragmente circulante de factor B și anume fragmente Bb.

c) Nivele scăzute de C total seric la care se consideră că participă mai multe mecanisme, între care cele majore ar fi reducerea sintezei hipercatabolismul și sechestrarea extravasculară a componentului C3.

d) Fragmente circulante de clivaj al componentului C3. Se consideră că fragmentele circulante de C3 ar putea induce o depresie a sintezei celulare de C3, ceea ce ar contribui la nivelele scăzute de C3 seric. Totodată, secundar nivelelor scăzute de C3, se ajunge la scăderea sau absența I.

e) Prezența factorilor nefritici (C3NeF), care acționează după mecanismul stabilizării C3-convertazei căii alternative prin legarea lui la molecula C3 convertazei, împiedicînd puternic controlul efectuat de I și de H, după cum s-a expus în subcapitolul privind receptorii umorali modulatori ai CIC.

În cazul lipodistrofiei parțiale și CNMP (în special varietatea cu depozite dense) se crede că generarea C3NeF este un eveniment patologic inițial și că el ar predispune la dezvoltarea lipodistrofiei și/sau nefritelor, prin inducerea unor modificări în micromediul adipocitelor, cu accentuarea activării căii alternative.

f) Prezența fragmentelor de C3 constituie un argument pentru consumarea componentului C3.

g) Evidențierea depozitelor de C3 la nivel glomerular în lipsa depozitelor de Ig.

h) Constatarea unui hipercatabolism al C3 prin studiul *turnover*-ului C folosind proteine marcate radioizotopic.

i) Nivele circulante normale de C1q.

j) Nivele normale de C2 și C4.

Componentele terminale C5-9 pot fi activate în continuare fără implicarea Ac. Se formează întîi complexul trimolecular $\overline{C5b, 6, 7}$, care apoi fixează o moleculă de C8 iar ultima etapă este aceea de fixare a 6 molecule de C9, formîndu-se un complex decamolecular care este capabil de asamblarea întregii unități de atac la nivelul situsului III pe membrana celulară, producînd liza ei (v. fig. 31.2).

O situație aparte, în cadrul acestor leziuni, o are nefropatia prin IgA care se manifestă prin depozite solitare mezangiale cu IgA și componente ale sistemului C (C3-9). Natura depozitelor de IgA complexat sugerează o activare a sistemului C prin calea alternativă, *in situ*, la nivelul celulelor mezangiale, fapt care duce la leziuni de un spectru foarte larg din punct de vedere histologic.

O cauză posibilă a acestei nefropatii o constituie infecțiile gastro-intestinale și pulmonare care ar putea incrimina o activitate a sistemului local de apărare (la nivelul mucoaselor) reprezentat de IgA. În cazul acestor îmbolnăviri, este posibil ca IgA polimer din sistemul imun secretor să ajungă în circulație.

FENOMENE BIOLOGICE INFLUENȚATE DE SISTEMUL C

Activarea C are drept consecință apariția de fenomene biologice importante în leziunea glomerulară:

a) Formarea de substanțe cu acțiune proinflamatorie, cum sînt C3a și C5a, C5, C6, C7 care duc la creșterea permeabilității capilare și de substanțe chemotactice pentru neutrofile, eozinofile și monocite, cu aflux celular la locul activării C.

b) Activarea fenomenelor de coagulare se produce atît prin fragmentul C3b, care are o puternică acțiune asupra agregării plachetelor, ce eliberează la rîndul lor numeroși factori proinflamatori, cît și prin componentul C6 care exercită acțiune directă de activare a factorului Hageman.

c) Producerea fenomenelor de liză celulară este determinată de proprietățile citolitice ale unității funcționale terminale a C, care provoacă noi caracteristici hidrofobice și reorientarea bistratului lipid al membranei celulare.

d) Influențarea activității fagocitare a țesuturilor sau celulelor circulante, precum și activarea enzimelor lizozomale sînt produse de fragmentele de clivaj ale C3 și C5; C3b interacționează cu celulele fagocitare posesoare de receptori pentru C3b și componentul C5b interacționează cu neutrofilele, ducînd la inițierea aderenței lor și la eliberarea enzimelor lizozomale.

Activitățile biologice majore ale componentelor C, importante în leziunile glomerulare, sînt rezumate în tabelul 31.5.

Cu toate argumentele aduse pentru activarea singulară a componentelor C în GNMP, relația dintre modificările C, mai ales pe calea alternativă, și leziunea glomerulară este nesigură, deoarece nu s-a putut produce nici un model experimental de activare a căii alternative asociat cu GN.

Unii cercetători consideră că GNMP poate fi un fenomen strîns asociat cu modificările C dar patogenic neînrudit, posibil determinat genetic; ipoteza linkajului componentelor C de Ag de histocompatibilitate HLA nu a fost însă demonstrată decît pentru C2 și C4, care în GNMP au valori normale.

În afară de situația deosebită pe care o prezintă GNMP idiopatică în ceea ce privește activarea C fără implicarea aparentă a altor reactanți

Tabelul 31.5

Activitățile biologice majore ale complementului

Componentele C	Interacțiunea cu CIC	Activitatea vasoactivă	Eliberarea de histamină	Activitatea chemotactică	Activitatea asemănătoare kininei	Opsonizare	Activarea coagulării	Neutralizare virală	Citoliză	Inducerea formării IK
C1	+	−	−			−		+	−	
C2		+	+	−	+	−	−	+	−	
C3a		+	+	+	+	+	−	−	−	−
C3b	+++	−	+	+	−	+	−	?	−	+
C4b		−		+		−		+		+
C5a		+	+	+	+			−		
C5b				+		−	−	−	+	
$\overline{C5, 6, 7}$		−	+	+	−	−	−	−	+	
C6		−	−	−	−	+	+	−	+	−
$\overline{C5, 6, 7, 8}$+Cq		−	−	−	−	−	−	−	+	−

imuni, există multe alte entități renale în care leziunile glomerulare sînt asociate cu modificări ale C.

Dintre acestea, majoritatea au fost descrise în subcapitolele precedente.

Situații ce merită a fi subliniate le constituie însă GNF streptococice acute cu hipocomplementemie marcată. Aceasta se întîlnește la aproape 80% din pacienții cu GN poststreptococică acută și constă în scăderi ale valorilor componentelor C atît din calea clasică (C1, C2, C4 și C3) cît și din calea alternativă (factorul B, Properdina și C3). Și în GN lupică se găsesc valori scăzute ale C1, C4, C2, C3, C5, precum și ale properdinei și factorului B (acesta din urmă considerîndu-se totuși că nu arată neapărat activarea căii alternative ci poate reflecta generarea C3b cu activarea *feedback* și consumul factorului B). Nefritelor cu hipocomplementemie se consideră a aparține și cele apărute în cursul endocarditelor bacteriene subacute.

În ceea ce privește leziunile renale apărute în tulburări clinice asociate cu deficiențe ereditare de C, acestea sînt relativ numeroase, dar în privința mecanismului patogenic părerile sînt împărțite, unii cercetători susţinînd că în aceste situaţii deficienţele respective ar avea un rol protector al implicării renale (Chantal, Loirat, 1980), iar alţii considerînd că deficienţele congenitale ale anumitor componente ale C, mai ales cu acţiune de inactivare a virusurilor, ar putea duce la dezvoltarea sindroamelor *lupus-like* în care este suspectat grupul de virusuri *oncorna*, producător de LES uman, precum şi sindromul *lupus-like* al şoarecilor NZB şi NZW.

În tabelul 31.6 sînt redate tulburările clinice asociate cu deficienţe ereditare de complement.

În concluzie, modificările complementului găsite în diverse leziuni glomerulare corespund unor situaţii multiple: de activare imunologică sau

Tabelul 31.6

Tulburările clinice asociate deficienţelor ereditare de complement

Componentul deficitar al complementului	Tulburările clinice
C1r, C1s	Sindrom *LES-like*
C1 inhibitor	Sindrom *LES-like* Angioedemul ereditar
C2	Sindrom *LES-like* Dermatomiozite Vasculite Glomerulonefrite membrano-proliferative cu depozite subendoteliale, cu depozite intense şi difuze granulare de IgG, C1q, C4 şi C3 în lungul pereţilor capilarelor glomerulare şi a mezangiului Recurenţe de GN după transplant?
C3	Infecţii recurente
C4	Sindrom *LES-like*
C5	Sindrom *LES-like*
Disfuncţie de C5	Infecţii recurente cu bacterii gram negative şi eczeme (sindrom Leiner)
C6	Infecţii meningococice, gonococice
C7	Sindrom Raynaud
C8	Ienfecţii meningococice, gonococice Sindrom *LES-like*
C3b inactivator (I)	Infecţii recurente

neimunologică, de deficit prin consum sau prin hiposinteză, prin catabolism sau sechestrare extravasculară, prin deficit ereditar, prin disfuncție primară sau secundară. Asemenea situații, puse în evidență mai ales în ultima decadă, au condus la mai buna înțelegere a mecanismelor patogenice, a urmăririi evoluției, prognosticului și terapiei bolilor renale.

REPREZENTAREA SCHEMATICĂ A DIFERITELOR MECANISME IMUNOLOGICE ÎN BOLILE RENALE

Pe baza datelor discutate pînă aici, rezultă că bolile renale pot fi provocate de patru feluri de mecanisme imunologice: prin Ac anti-MB, prin CIC, prin Ag cu tropism renal, care fixează ulterior Ac, și prin activarea componentelor complementului, imunodependență de depozitarea CI în glomeruli sau de existența Ac anti-MB (fig. 31.8).

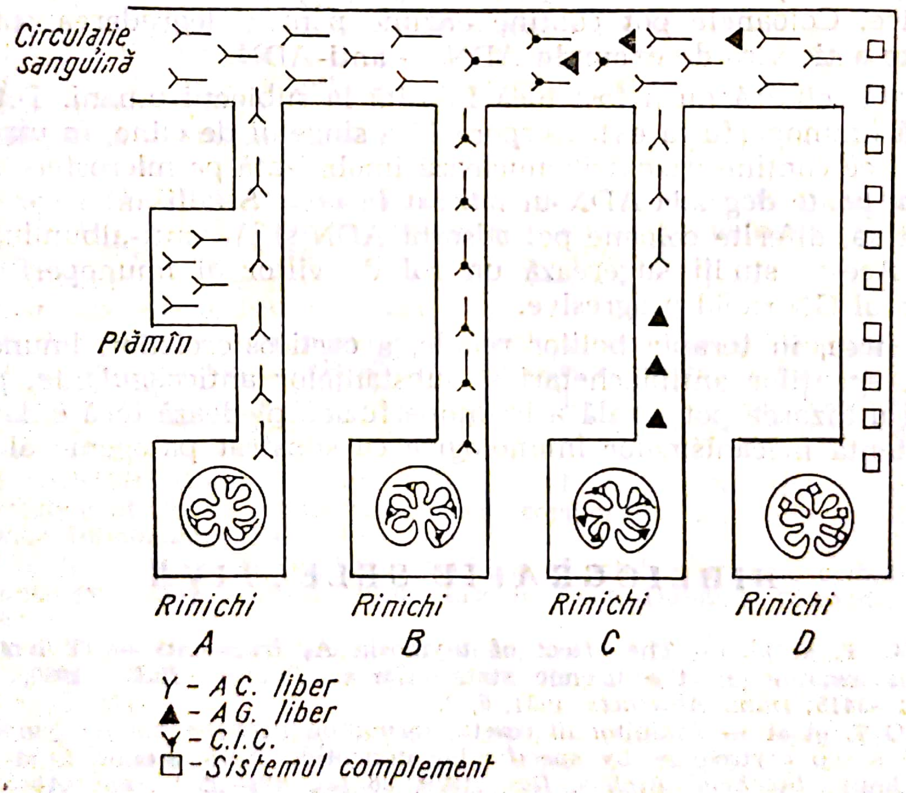


Fig. 31.8. Mecanisme imunologice ale diferitelor forme de boli renale umane:

A. Leziunea renală mediată prin Ac antimembranari.

B. Leziunea renală mediată prin complexe imune circulante solubile. „Cernerea“ din ser a CIC în glomerulul renal: „Teoria de cernere“.

C. Legarea primară a Ag din ser la structuri glomerulare, însoțită de fixarea secundară a Ac (formarea primară a complexelor imune sesile în rinichi).

D. Leziunea renală asociată cu modificări ale sistemului C.

Cunoașterea proceselor imune și posibilitatea de urmărire a acestora cu ajutorul tehnicilor imunologice sînt de mare importanță pentru diagnosticul și diagnosticul diferențial în stadiul de debut al bolii renale.

La interpretarea rezultatelor imunologice trebuie avute, însă, în vedere și reacțiile nepatologice și fenomenele secundare, ca de exemplu, depozitarea nespecifică de proteine plasmatice diferite de depozitarea complexelor imune cu semnificație patogenică.

La o serie de întrebări legate de patogeneza, diagnosticul diferențial și precoce al diferitelor forme de glomerulonefrite, în special precizarea glomerulonefritei prin Ac anti-MB, se poate răspunde numai prin cunoașterea proceselor imune cu ajutorul metodelor imunologice corespunzătoare.

Aspectele imunologice descrise sînt cu atît mai importante, cu cît se pot lua măsuri terapeutice mai precoce, care să influențeze tabloul clinic al bolii.

Astfel, imunoperfuzia externă este conceptual similară cu plasmafereza, dar, spre deosebire de schimbul de plasmă, sîngele este circulat extracorporeal prin coloane speciale ce îndepărtează diferite substanțe patogenice. Coloanele pot conține enzime pentru degradarea complexelor imune active, ca de exemplu ADN — anti-ADN.

Această tehnică nu a fost încă folosită la subiecții umani. Totuși, s-a arătat că imunoperfuzia extracorporeală a sîngelui de cîine, *in vivo,* peste o coloană ce conține dezoxiribonuclează imobilizată pe microsfere activate de *nylon,* poate degrada ADN-ul marcat *in vivo.* Studii anterioare au demonstrat că, diferite coloane pot adsorbi ADN și Ac anti-albumină serică bovină. Aceste studii sugerează un rol de viitor al imunoperfuziei în tratamentul GN rapid progresive.

Folosirea, în terapia bolilor renale, a corticosteroizilor, imunosupresoarelor, agenților antiplachetari și substanțelor anticoagulante, plasmafereza și utilizarea potențială a imunoperfuziei, pledează încă o dată pentru existența mecanismelor imunologice ca substrat patogenic al bolilor renale.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ABIKO T. et al. — The effect of thymosin A_1 fragments on T lymphocyte transformation in the uremic state. *Chem. Pharm. Bull.,* 1980, 28 (11), 3411—3415; *Imm. Abstracts,* 1981, *6,* 8.
2. ABIKO T. et al. — Inhibitor of rosette formation between human lymphocytes and sheep erytrocytes by specific hepatopeptide from uremic fluid and its analougs. *Biochem. Biphys. Res.,* 1979, 86 (4), 945—952; *Imm. Abstracts,* 5, nr. 2, Feb. 1980.
3. ALEXANDER R. LAWTON, MAX D. COOPER — Disease of underand overproduction of immuneglobulins. In: Principles of Internal Medicine, Harisson's Nineth Edition, Isselbacher, Adams, Braunwald, Petersdorf Wilson, 1980.
4. ARDAILLOU R. (Paris, France) — Glomeruler Receptors and Synthetic Functions. Proceedings of 8-th Intern. Congr. of Nephrology, Athens, 1981, p. 102—108.
5. BRUCE C. GILLILAND — Introduction to clinical immunology. In: Principles of Internal Medicine, Harisson's Nineth Edition, Isselbacher, Adams, Braunwald, Petersdorf Wilson, 1980.

6. BURDEN R. P. et al. — Immunodeposits in extraglomerular vessels; they correlation with circulating immune complexes. *Clin. Exp. Immunol.*, 1980, *42* (3), p. 483—389; *Immunology Abstracts*, 1981, *6*, nr. 5.

7. CHANTAL LOIRAT, MICHELINE LEVY, ANDRÉ P. PELTIER, MICHEL BROYEL, ALAIN CHECOURY, HENRY MATHIEU — Deficiency of the Second Component of Complement in Glomerulonephritis, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 104, p. 467—472.

8. DEREK J. K. and THOMAS E. MILLER — The role of T and B lymphocytes in renal infections. Proc. 8-th Inter. Congr. Nephrol., Atena, 1981.

9. FASTH ANDERS and JODAL ULF — Autoantibodies against Tam-Hors-fall protein; their usefulness as indicators of presence of renal damage and reflux. Proc. 8-th Intern. Congr. Nephrol., Atena, 1981.

10. FLEUREN G. et al. — In situ formation of subepithelial flomerular compleses in passine serum sickness. *Kidney Int.*, 1980, 17 (5), 631—637, *Imm. Abstracts*, 1981, *6*, nr. 5.

11. FRANCO S. et al — CIC in children with acute poststreptococcical GN. *Isr. J. Med.*, 1980, 16 (5), p. 357—360.

12. FOURNIE G., LAMBERT P. H. — Local Formation and Rearrangement of Immune Complexes in glomeruli. Proc. 8-th Intern. Congr. Nephrol., Atena, 1981.

13. GAIN E. H. — The significance of serial measurements of serum CC_3 and C_4 components and DNA binding capacity in patients with lupus nephritis. *Clin. Nephrol.*, 1979, 12 (4), p. 148—154.

14. GARDNER V. D. — Identification of a major serum DNA-binding protein as factor B of the alternative C pathway, *J. Immunol.*, 1980, 124 (6), p. 2800—2806.

15. GEORGESCU L. — Diagnosticul bolilor renale prin puncție-biopsie, Ed. Medicală, București, 1978.

16. GESERICK G. — Polymorphism of C_3 in rabbits, *Immunobiology (Stuttgart)*, 1980, *158* (1—2), p. 25—29.

17. GLUHOVSCHI GH., MÂNESCU N., FLINOLENDT N., KUNDA C., SCHULTZ C., ZOSIN C. — Determinarea complexelor imune în nefropatii glomerulare. *Medicina internă*, 1980, vol. XXXII, nr. 5, p. 473—480.

18. HAMBURGER J. — Immunology of Glomerulonephritis. Proc. 8-th Intern-Congr. Nephrology, Atena, 1981, p. 55—63.

19. HARA M. et al. — IgA nephropathy with subendothelial deposits. *Virchows Arch.*, 1980, 386 (3), p. 248—263; *Immunology Abstracts*, 1981, vol. 6, nr. 5.

20. HOEDEMAEKER P. J., GROUD H. and FLEUREN G. J. (Grouingen, The Netherlands). Renal Tubular Antigens Proc. of 8-th Intern. Congr. Nephrology, Atena, 1981.

21. KOJI OHNISHI (Dep. of biology, Faculty of science, Niigata, 950-al, Japan). Evolution of the C_3 family complement components, Abstracts of 4-th Intern. Congr. Immunology, Paris, July 1980.

22. LESLIE R. G. Q. — Macrophage handling of soluble immune complexes. Immunology Today — Oct. 1980, Elsevier/Nosth-Holland Biomedical Press, 1980.

23. LEVY et al. — Immunopathology of membranoproliferative flomerulone phritis with subendothelial deposits (type I MPGN), *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1978, 10 : 477—492.

24. LEWIS E. J. (Coll. Chicago, IL-60612, USA) — Patterns of circulating complement in renal diseases. *Ann. Rev. Med.*, 1979, 30, 445—455.

25. LOIRET C. et al. — Deficiency of the second component of complement: its occurence with MPGN. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1980, 104 (9), p. 467—472. *Immunology Abstracts*, 1981, vol. 6, nr. 5.

26. MALLICK N. P. — Complement and glomerular disease a natural history study, *Nephron*, 1981, 27 (2), 67—73.

27. MOBLE B. et al. — Antibody — mediated injury to proximal tubules in the rat kidney induced by passive transfer of homologous anti-brush border serum. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1985, 19 (2), p. 289—301, *Immunology Abstracts*, 1981, vol. 6, nr. 21.

28. MOSELEY H. L. et al. — Control of complement activation in membranous and membranoproliferative GN. *Kidney Int.*, 1980, 17 (4), p. 535—544, *Immunology Abstracts*, 1981, vol. 6, nr. 5.

32

CRONOBIOLOGIA SISTEMULUI RENAL

Corpul uman dispune de o complexă structură temporală alcătuită din oscilații ritmice în diferite domenii de frecvență, întîlnite de altfel la toate nivelele de organizare biologică, de la particulele subcelulare ori celule și țesuturi în cultură, la organismul ca tot unitar (1, 9, 26). În condiții fiziologic normale, ritmurile cu aceeași frecvență apar de obicei într-o bine definită interrelație temporală. Rezultă că o anumită secvență a fenomenelor metabolice cu modificare ritmică este esențială pentru funcționalitatea și dezvoltarea unui organ. Ritmurile și interacțiunile lor funcționale determină răspunsul organismului la stimulii interni și externi și funcționarea mecanismelor de *feedback,* reglările cibernetice etc. Perturbarea structurii temporale a organismului poate duce în final nu numai la tulburări funcționale, dar și la alterări ale integrității anatomice.

Comparativ cu alte domenii, ca endocrinologia, oncologia și chiar hematologia, în care cercetarea cronobiologică a ajuns deja la precizări, unele dintre ele cu largă aplicabilitate în diagnostic și terapie, în domeniul funcției renale, multe date, deși interesante, sînt contradictorii, mecanismele de antrenare și menținere a unor ritmuri, chiar atunci cînd curba lor este bine definită, rămînînd încă neclare. Pe de altă parte, procesul formării urinii este controlat la atît de multe nivele, încît datele disponibile în prezent, sînt total insuficiente pentru a descifra mecanismele reglării ritmurilor excreției renale. De aceea prezentarea de față se limitează numai la cîteva aspecte mai bine precizate, trecînd cu vederea o serie de afirmații speculative, insuficient fundamentate faptic, ori fapte de observație încă controversate.

RITMURI ÎN EXCREȚIA URINARĂ A ELECTROLIȚILOR

Observate încă din primele decenii ale secolului nostru, variațiile zi-noapte ale volumului urinar și ale compoziției urinii erau presupuse ca simple consecințe imediate ale meselor din timpul zilei și repausului nocturn. În 1924, G. E. Simpson a inițiat primele cercetări sistematice pentru a verifica aceste presupuneri. Colectînd urina din 2 în 2 ore, de la subiecți (studenți în medicină), urmăriți timp de 24 de ore în repaus la pat pe tot parcursul studiului, sub un regim de 100 ori 200 ml apă, administrată din oră în oră, el a demonstrat că în ciuda dietei hidrice consumată la intervale egale și a absenței ortostatismului diurn, emisia de urină (volumul, electroliții și alte substanțe dizolvate) variază sistematic în cursul a 24 de ore, minima excreției urinare de clor din timpul nopții ajungînd în unele cazuri sub 10% din maxima diurnă.

Această observație clasică a fost ulterior confirmată de numeroși cercetători, dovedindu-se în plus că variațiile circadiene ale excreției de sodiu sînt similare cu cele ale excreției de clor. Datele lui Minors și colab. (20), extrem de sugestive în acest sens, indică pentru corelația intraindividuală între acrofazele clorului și sodiului un r*=0,925 (N=53 subiecți, 25 bărbați, 28 femei: $p<0{,}001$). Rezultate similare au fost înregistrate pe modele experimentale diferite: în studii longitudinale efectuate pe un singur subiect, urmărit continuu timp de 1 an, ca și în studii transversale pe subiecți studiați în grup omogen, în camere de izolare cu regim controlat. Corelația între fazele ritmurilor în cazul sodiului și clorului apare mai puternică decît în cazul sodiului și potasiului, iar variația interindividuală între acrofazele sodiului, clorului și potasiului este semnificativ mai mare ($p<0{,}01$) decît variația intraindividuală. Variația între grupuri cu activități diferite dar cu cicluri similare somn-veghe nu a diferit semnificativ statistic de variația în cadrul grupului, demonstrînd că, în cazul ritmurilor discutate, tipul de activitate nu influențează faza ritmului.

Observațiile mai recente efectuate pe subiecți sub dietă controlată (lapte consumat în cantități egale la fiecare 4 ore, la aceleași momente cu colectarea urinii) și repaus la pat între orele 23—07, în rest activități sedentare ușoare, au furnizat noi rezultate (fig. 32.1):

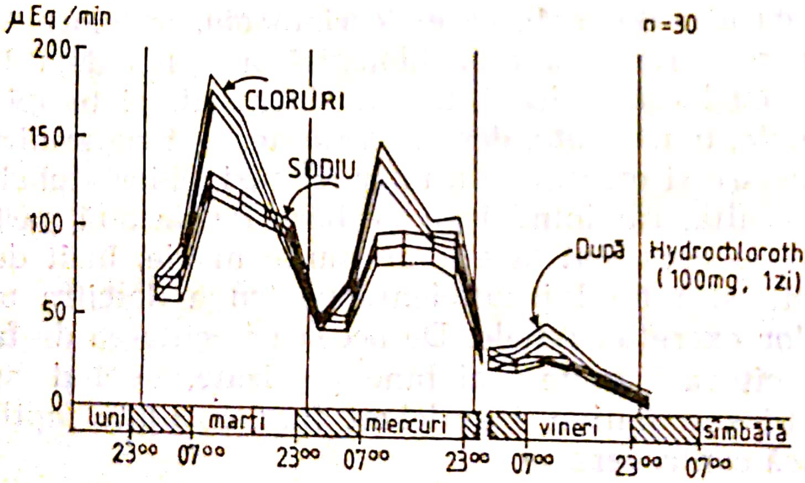


Fig. 32.1. Ratele medii de excreție ale sodiului și clorului înregistrate din 4 în 4 ore la subiecții cu dietă controlată și repaus la pat între orele 23—07 (după Bartter și colab., 1979) (77).

a) În timp ce ratele de excreție nocturnă ale *sodiului* și *clorului* nu diferă semnificativ statistic, valorile diurne ale clorului sînt mult mai

---

[*] Parametru caracterizînd variația ritmică — mărime calculată prin statistică ritmometrică, indicînd momentul apariției valorilor maxime pe o curbă cosinusoidală ideală, optim potrivită seriei temporale înregistrate.

mari. Se pare că această diferență reflectă creșterea relativă a excreției de potasiu din timpul zilei, semnalată deja cu mulți ani în urmă.

b) În timpul nopții (orele 00—04) ratele excreției de clor cresc, în timp ce ale sodiului scad ușor, ajungînd ca acrofaza ratei de excreție a clorului să preceadă pe cea a sodiului.

Aceste două observații sînt în consens cu opinia după care reabsorbția activă a clorului în ramura groasă ascendentă a ansei Henle este procesul controlat, reprezentînd factorul major în mecanismul ritmului circadian, în timp ce reabsorbția sodiului este secundară și parțial dependentă de secreția distală de potasiu.

c) Amplitudinile circadiene ale excreției de sodiu și clor, strîns corelate cu ratele excreției medii ratele de excreție înaltă, sînt asociate cu amplitudini înalte, ratele de excreție scăzută (postdiuretice, de exemplu) cu amplitudini scăzute.

Într-un studiu longitudinal în care s-a urmărit spectrul ritmurilor principalilor constituenți urinari pe baza a 2 484 probe de urină (colectate de la un tînăr de 21 de ani, la intervale de 2—5 ore în timpul stării de veghe și 9 ore în timpul somnului, înregistrări verificate 5 ani mai tîrziu pe același subiect, investigat din 3 în 3 ore în timpul stării de veghe și la intervale de 9 ore noaptea, timp de 60 de zile) s-a semnalat pentru prima dată o ritmicitate circaseptană (ritmul cu perioada de 7±3 zile) a excreției de clor și sodiu cu acrofazele medii înregistrate pentru ambii constituenți duminica, dar și o ritmicitate circanuală (ritmul cu perioada de 1 an ± 2 luni) cu acrofaza medie în cazul clorului urinar, la începutul lunii iulie. Tehnicile ritmometrice de detectare a ritmicității nu au validat statistic o ritmicitate circanuală în variațiile anuale ale ratei de excreție a sodiului, nivele mai crescute fiind totuși înregistrate către sfîrșitul lunii martie.

În ciuda unei literaturi enorme descriind cîștiguri ciclice în greutatea corporală, ori edeme ciclice la femeie, există puține studii bine documentate care să evidențieze interrelația dintre excreția de clor și sodiu și fazele ciclului menstrual. (Deoarece ritmuri cu perioada ciclului menstrual au fost descrise și la femeia în pre-ori postmenopauză și chiar la bărbat, denumirea de ritm circatrigintan în loc de ritm menstrual apare mai corectă în desemnarea fenomenelor ciclice cu perioada de 30±5 zile). Un studiu efectuat pe o femeie de 39 de ani, de la care au fost colectate 537 probe de urină, de-a lungul a 8 cicluri menstruale consecutive cu durata de 26 zile (perioadă perfect corelată cu cea a ritmului detectat în variațiile temperaturii interne, măsurată în eșantioanele de urină), a decelat același pattern circatrigintan în oscilațiile sodiului și potasiului urinar, cu nivele maxime pentru ambii constituenți în faza foliculară tîrzie (fig. 32.2). Ritmicitatea circatrigintană a sodiului urinar apare în sinfazie cu ritmicitatea concentrației de sodiu în mucusul cervical, semnalată cu 20 de ani în urmă. Cum la femeia normală aldosteronul plasmatic oscilează și în frecvența circatrigintană — prezentînd 2 maxime: o creștere moderată, variabilă totuși interindividual, la mijlocul fazei foliculare ciclului menstrual, și o a doua, ce apare, constant la mijlocul ori sfîrșitul fazei luteale — variațiile acestui hormon ar putea explica în parte scăderea ratei excreției de sodiu în jurul zilelor 5—6 și 16—23 în cursul ciclului circatrigintan.

Deoarece concentrația *potasiului* seric și rata excreției sale urinare evoluează paralel în cursul a 24 de ore, cu maxime similare distribuite în jurul amiezii și minimele 12 ore mai tîrziu, se consideră că ritmul potasiului urinar este, cel puțin în parte, dependent de cel al potasiului plasmatic. Se sugerează, în plus, un posibil mecanism prin care procesul de secreție la nivelul tubilor renali ar fi antrenat de asemenea în ritmicitatea circadiană a ratei excreției de potasiu (21). Ideea are la bază observația că diferența arterio-venoasă în concentrația de potasiu apare la valori maxim negative între orele 09—12 și a fost interpretată ca indicînd momentul deplasării maxime a potasiului din lichidul intracelular în cel extracelular și, invers, diferența apare maxim pozitivă în jurul orei 21 și este explicată ca exprimînd deplasarea maximă de la exterior în celulă. În concordanță cu această interpretare s-a găsit că nivelul potasiului în eritrocite este minim în jurul amiezei și maxim în jurul miezului nopții; în plus, fluxul de potasiu către exteriorul celulei, presupus a modifica concentrarea în lichidul extracelular corespunzător cantității transportate, a fost calculată ca fiind similar cu excesul ratei pierderii urinare de potasiu. Se consideră că rinichiul acționînd pentru menținerea homeosta-

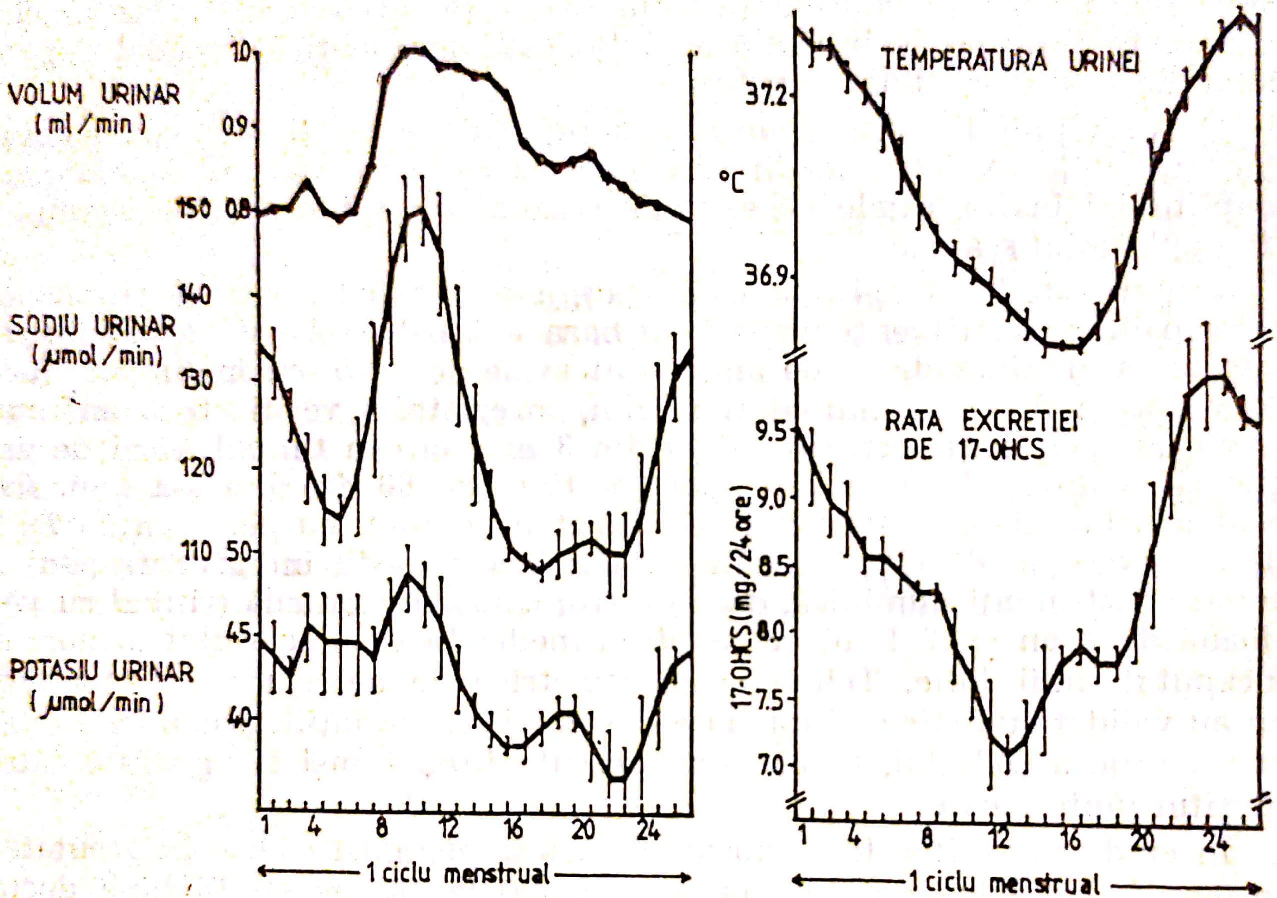


Fig. 32.2. Variația circatrigintană a eliminării urinare de potasiu, sodiu, 17-hidroxicorticosteroizi, a volumului urinar și temperaturii interne. Valorile medii ale datelor înregistrate de-a lungul a 8 cicluri menstruale consecutive (după Bartter și colab., 1979) (77).

ziei este răspunzător de modificarea concentrației de potasiu în lichidul extracelular și se postulează că celulele tubilor renali pierd, ca și alte celule, potasiul sub influența cortizolului, dar că trecerea ar avea loc mai degrabă în lichidul tubular decît în lichidul extracelular.

Recent, s-a dovedit, că și la șobolan, ritmicitatea circadiană a excreției de potasiu este controlată de ritmul corticosteronului și/sau aldosteronului, în timp ce ritmul circadian al excreției de sodiu apare independent de secreția corticosuprarenală (11).

Există descrisă și o ritmicitate circaseptană a excreției de potasiu, cu valorile maxime înregistrate sîmbăta și o ritmicitate circanuală, cu valorile maxime în luna mai.

S-a stabilit, de asemenea, că excreția de potasiu oscilează și în frecvența circatrigintană, în corelație cu fazele ciclului menstrual. De remarcat faptul că valori medii/24 de ore, scăzute în cazul 17-hidroxicorticosteroizilor în faza foliculară tîrzie, corespund unor valori crescute ale ratei medii/24 de ore în excreția de potasiu (v. fig. 32.2). Această observație sugerează că aldosteronul, cu rate de secreție crescute în faza secretorie și nu cortizolul ar fi de importanță majoră în controlul ritmului circatrigintan al potasiului urinar.

Deși existența unui ritm circadian în excreția de calciu apare larg documentată în literatură, caracteristicile ritmului detectat sînt adesea contradictorii și strîns dependente de condițiile de studiu. La subiecții sănătoși cu regim normal de viață (3 mese pe zi, activitate diurnă și somn în medie între orele 23—7) excreția de calciu este mai mare în timpul zilei decît noaptea, momentul exact al apariției valorilor maxime diferind de la un studiu la altul. La subiecții în post, ritmul circadian al calciului se modifică, excreția fiind maximă în timpul nopții ori primele ore ale dimineții. Imobilitatea la pat crește excreția urinară de calciu pe 24 de ore (mesorul circadian), mai mult de 3/4 din exces fiind eliminat între orele 09—16.

Nu s-a putut stabili o corelație între fazele ritmurilor circadiene ale calciului plasmatic și cel urinar, înregistrate simultan la aceiași subiecți (13).

Eliminarea de calciu în urină prezintă și o ritmicitate sincronizată circanual, rata maximă înregistrată vara coincizînd valorilor maxime ale 25-hidroxicolecalciferolulului seric (legat de creșterea, în această perioadă a anului, a expunerii la ultraviolete) și creșterii absorbției intestinale a calciului, asociată vitaminei D. Creșterea sezonieră a excreției de calciu coincide cu incidența sezonieră a formării calculilor renali; rata minimă a formării de calculi apare în perioada noiembrie-februarie, cînd practic nu se beneficiază de efectul biologic al radiației ultraviolete (6, 12).

Cercetări utilizînd statistica ritmometrică în evaluarea parametrilor ce caracterizează *pattern*-ul circadian demonstrează cu precizie că ritmul excreției de magneziu este în sinfazie cu ritmul excreției de calciu, valorile crescute fiind constant înregistrate în jurul prînzului, iar minimele după miezul nopții (fig. 32.3).

Se descriu variații ale excreției de *magneziu* în frecvența circaseptană, valorile maxime fiind înregistrate duminica și variații în frecvența circanuală, cu nivele maxime în luna iunie.

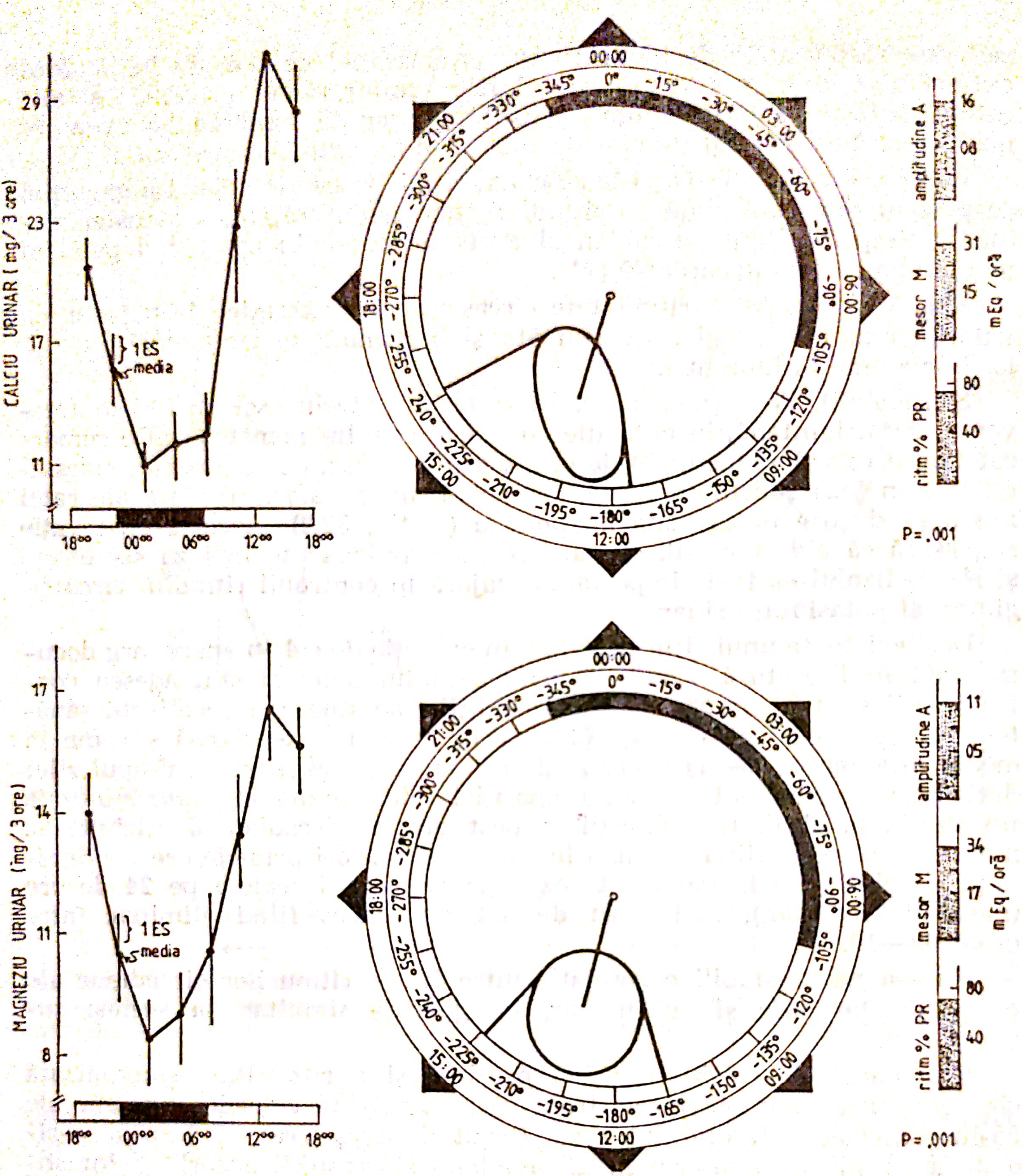


Fig. 32.3. Ritmurile circadiene ale eliminării urinare de calciu și magneziu. *Stînga:* cronograma (variația valorilor medii funcție de timp, prezentată în coordonate carteziene). *Dreapta:* parametrii ritmului circadian — amplitudine și acrofază (calculați prin statistică ritmometrică — cosinor mediu, pe baza unei curbe cosinusoidale ideale, optim potrivită seriei temporale înregistrate) —, proiectați în coordonate polare. Raza vectoare ce unește polul diagramei cu centrul elipsei indică, prin lungimea sa, amplitudinea medie a ritmului, iar prin poziția dată de unghiul ce îl face cu axa momentului de referință — ora 00, acrofaza ritmului exprimată în grade negative (convențional se consideră 360°=24 de ore; 15°=1 oră; —360°=ora 00). Elipsa reprezintă 95% regiune de confidență pentru amplitudine-acrofază; în situația în care ea nu acoperă polul diagramei se consideră că ipoteza nulă pentru amplitudine este respinsă, detectarea ritmului fiind acceptată cu 95% nivel de probabilitate. Mesorul *M*, al 3-lea parametru circadian, indică concentrația medie/24 de ore, evaluată prin cosinor mediu. Ritmul % *PR*=procentul din variabilitatea totală ce poate fi atribuit ritmicității circadiene. *P*=semnificația statistică a detectării ritmului ca fenomen de grup (după Scheving și colab., 1977) (23).

Nici excreţia de *fosfaţi* nu rămîne la nivelul constant de-a lungul a 24 de ore. S-au înregistrat valori crescute noaptea, urmate de o scădere rapidă dimineaţa, nivelele minime apărînd pînă la amiază. Cercetări ce au urmărit sistematic excreţia de fosfaţi pe tot parcursul nopţii au constatat că scăderea matinală urmează constant orelor de somn. Durata sa variază larg, fiind descrise situaţii în care valorile minime au apărut atît de devreme încît creşterea consecutivă lor a fost înregistrată pînă la prînz, deşteptarea subiecţilor investigaţi neobişnuit de devreme dimineaţa putînd constitui o explicaţie pentru aceste excepţii. În restul zilei pattern-ul excreţiei de fosfaţi este extrem de diferit, totuşi valorile maxime au fost raportate, constant, în jurul momentului culcării.

Ritmicitatea circaseptană a excreţiei de fosfaţi prezintă asemănător ritmicităţii magneziului valorile maxime, duminica, iar variaţia circanuală consemnează valori maxime în luna februarie.

STRUCTURA TEMPORALĂ A CONSTITUENŢILOR URINARI

Prin sistemul de prezentare a unor hărţi ale acrofazelor medii, relaţiile de fază între diferitele ritmuri ale excreţiei urinare, în acelaşi tip de frecvenţă, sînt uşor de urmărit.

O astfel de hartă prezentînd structura circadiană a eliminării urinare este redată în fig. 32.4. Cu cîteva excepţii, eliminarea pe cale renală se face la nivele maxime în cursul zilei. În timp ce acrofazele circadiene ale electroliţilor sînt înregistrate în intervalul 12—18 (excepţie fac fosfaţii), acrofazele ritmurilor hormonale şi ale metaboliţilor hormonali apar în avans de fază, în majoritate fiind înregistrate între orele 06—12 (excepţii: aldosteronul, catecolaminele, 17-hidroxicorticosteroizii, acidul 6-hidroxiindolacetic, metabolit al serotoninei — ce apar în sinfazie cu eliminarea de electroliţi, şi melatonina, în întîrziere de fază, apărînd la nivele maxime în a 2-a jumătate a nopţii).

Observată ceva mai tîrziu decît ritmicitatea circadiană (cunoscută astăzi la toate nivelele de organizare a materiei vii, periodicitatea naturală ce o modulează fiind una dintre cele mai evidente periodicităţi astronomice — alternanţa zi-noapte), ritmicitatea circaseptană a cîştigat recent în interes, datorită detectării unor cicluri de susceptibilitate-rezistenţă, ce par a juca un rol major în imunologie, în chimioterapia bolii canceroase şi în transplantul de organ.

Variaţiile circaseptane sînt reproductibile ca fenomen de grup şi au putut fi validate, statistic şi individual, la subiecţi urmăriţi constant, pe intervale lungi de timp.

Aşa cum se poate urmări pe harta structurii circaseptane, prezentată de Sothern şi colab. (24), serofazele ritmurilor circaseptane ale excreţiei urinare tind să se grupeze în jurul sfîrşitului de săptămînă, valorile medii fiind înregistrate sîmbătă ori duminică; excepţie face greutatea spe-

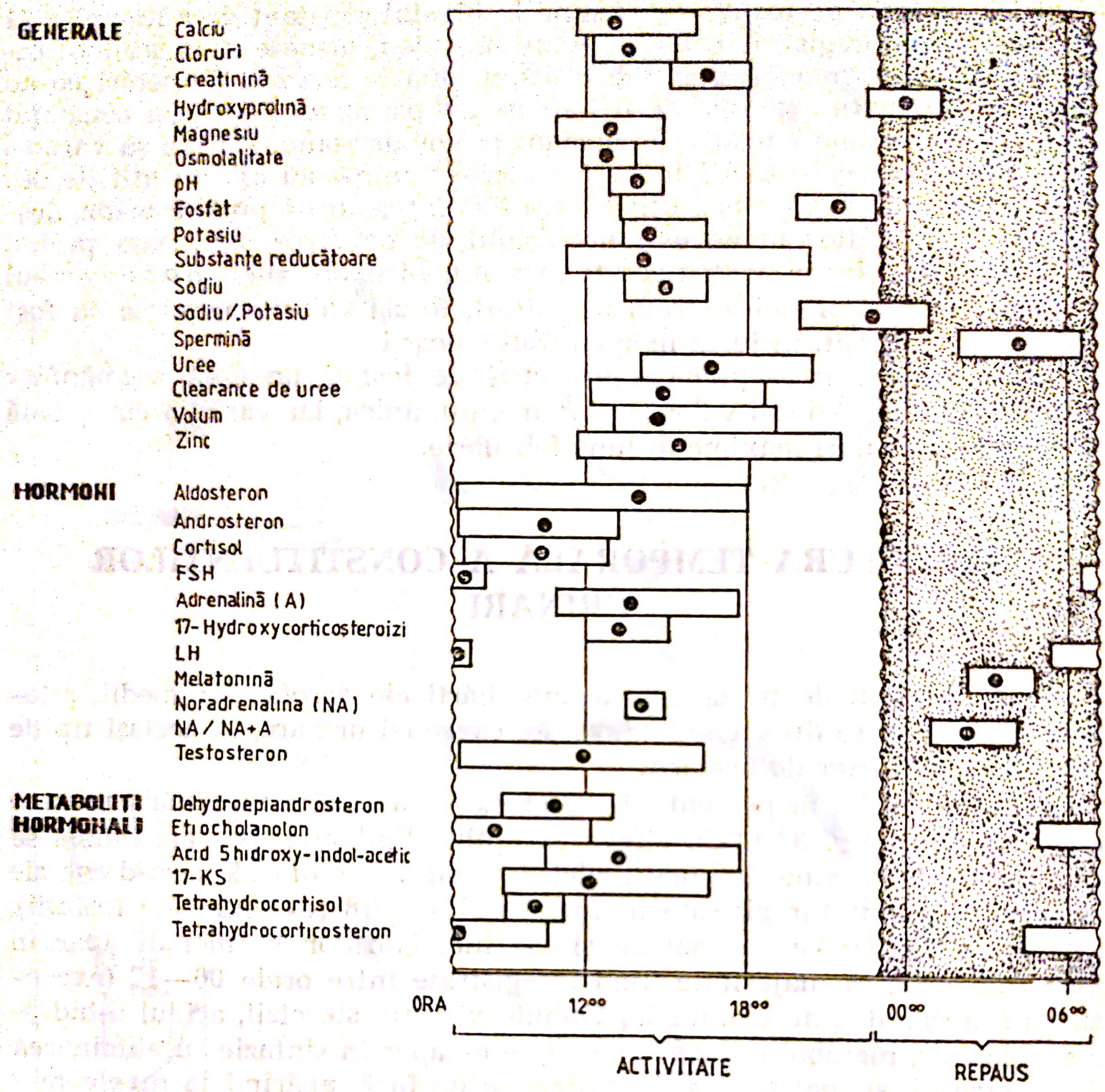
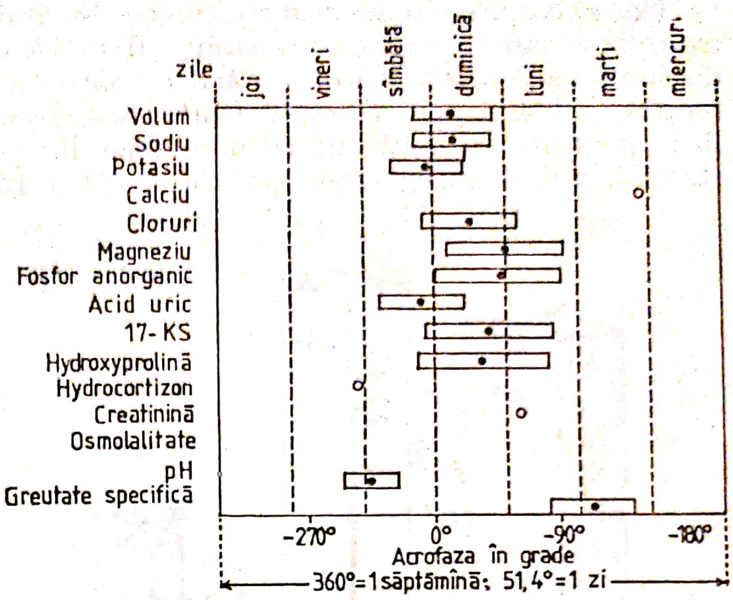


Fig. 32.4. Aproximarea prin statistică ritmometrică a momentelor apariţiei nivelelor maxime (acrofaze) în ritmicitatea circadiană a excreţiei urinare: ● =acrofazele medii; ☐ =95% limite de confidenţă (după Halberg şi colab., 1983) (8).

cifică a urinii ce apare la nivele maxime, în cadrul acestei periodicităţi, în zilele de luni ori marţi (fig. 32.5).

Apariţia la sfîrşitul săptămînii a nivelelor maxime caracterizînd faza acestor ritmuri, atribuită de unii autori sincronizării externe legată de săptămîna socială de 7 zile, este mai plauzibil justificată de Hans şi Halberg (10) ca expresie a unor funcţii ritmice predictate genetic, săptămîna socială de 7 zile fiind mai degrabă consecinţa unor periodicităţi biologice, atîta timp cît ritmurile circaseptane apar şi la animale, iar la om s-au detectat prin analiză spectrală ritmometrică ritmuri cu perioada uşor, dar constant diferită, de cea a presupusului sincronizor extern de 7 zile, ritmuri *free-running* (7).

Fig. 32.5. Aproximarea prin statistică ritmometrică a momentelor apariţiei nivelelor maxime (acrofaze) în ritmicitatea circaseptană a excreţiei urinare: · =acrofazele medii; ☐ =95% limite de confidenţă; 0=valoarea maximă pe curba variaţiilor circaseptane, în situaţia în care ritmul nu este validat statistic ca fenomen de grup prin cosinor mediu (după Sothern şi colab., 1981) (24).



Însumînd rezultatele raportate de mai mulţi cercetători, Halberg şi colab. (8) au elaborat recent o hartă a acrofazelor circanuale ale ritmurilor detectate statistic ca fenomen de grup în excreţia urinară (fig. 32.6). Dintre variabilele studiate numai 17-hidroxicorticosteroizii şi testosteronul glucuronid nu prezintă ritmuri circanuale în excreţia lor urinară, deşi unele diferenţe sezoniere au fost înregistrate, aşa cum se poate urmări pe grafic eliminarea urinară a 17-hidroxicorticosteroizilor fiind maximă în lunile de iarnă, ianuarie, februarie, iar cea a testosteronului în noiembrie.

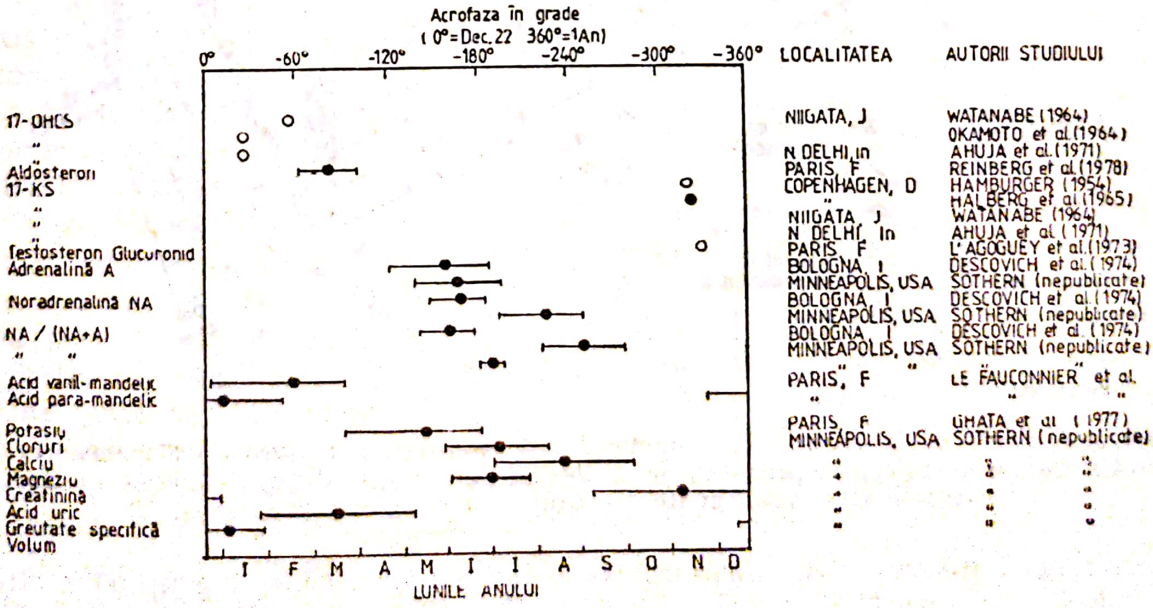


Fig. 32.6. Aproximarea prin statistică ritmometrică a momentelor apariţiei nivelelor maxime (acrofaze) în ritmicitatea circanuală a excreţiei urinare: · =acrofazele medii; ⊢ =95% limite de confidenţă; 0=valoarea maximă pe curba variaţiilor circanuale, în situaţia în care ritmul nu este validat statistic ca fenomen de grup prin cosinor mediu (după Halberg şi colab., 1983) (8).

Un exemplu elocvent de ceea ce se numește structură temporală a excreției urinare a unei substanțe îl oferă oscilațiile ritmice în diferite domenii de frecvență a eliminării urinare de 17-cetosteroizi (fig. 32.7). În scopul validării prin reproductibilitate a frecvențelor detectate prin analiză spectrală cu ajutorul ritmometriei liniare în eliminarea de 17-cetosteroizi, datele înregistrate pe parcursul a 15 ani au fost analizate frac-

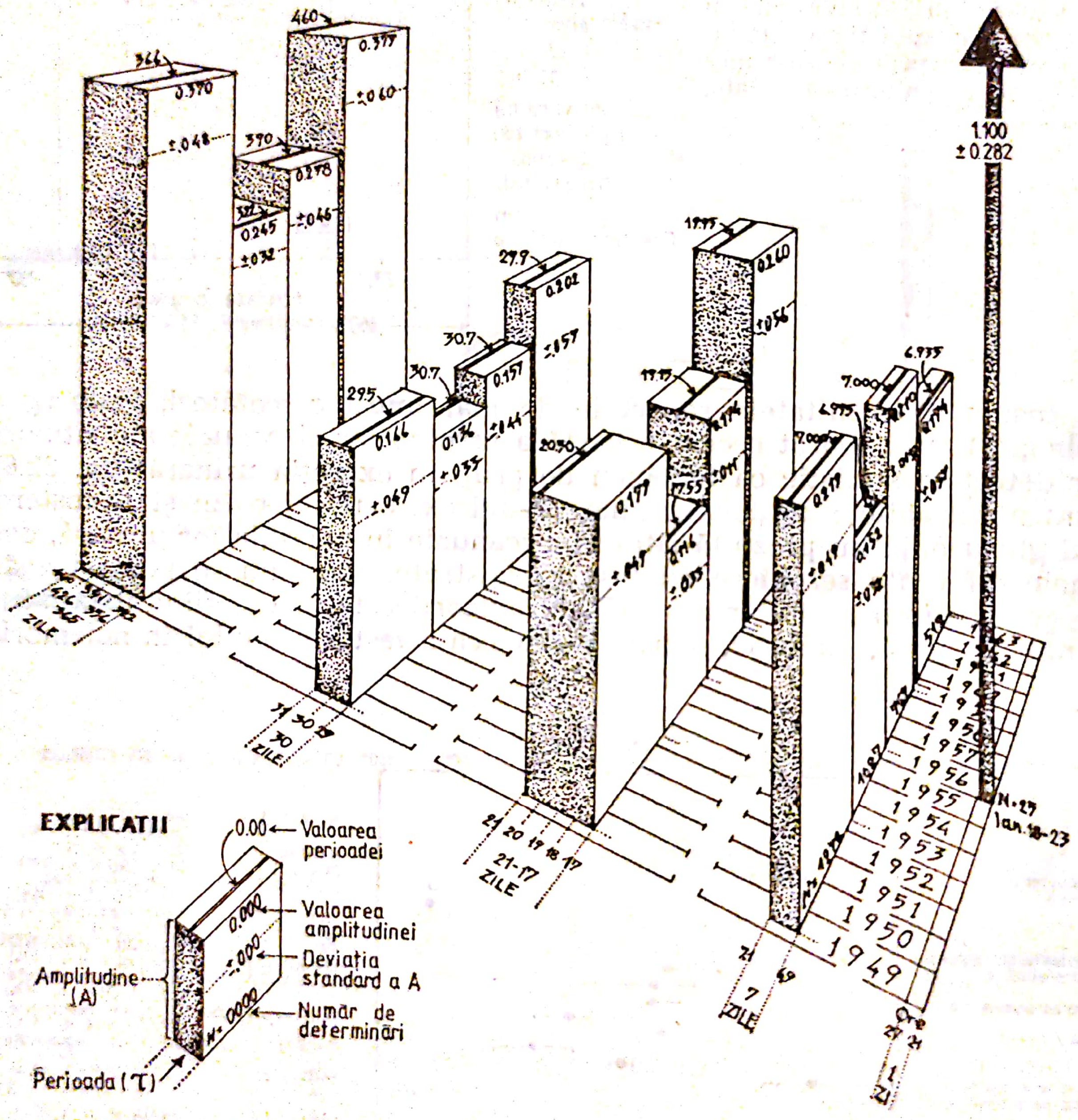


Fig. 32.7. Spectrul de ritmuri ce caracterizează eliminarea urinară de 17-cetosteroizi. Evaluarea perioadelor, amplitudinilor și deviațiilor standard prin analiză spectrală cu ajutorul ritmometriei liniare (după Halberg și colab., 1965) (7).

ționat pe 4 intervale de aproximativ 4 ani fiecare. Cele 4 grupuri a cîte 4 coloane reprezintă 4 tipuri diferite de frecvență infradiană detectate în oscilațiile ritmice ale eliminării de 17-cetosteroizi, ce sînt prezentate comparativ cu frecvența circadiană (săgeata din dreapta), cea mai proeminentă în cadrul structurii temporale a eliminării acestui hormon. De la dreapta spre stînga; ritmul circaseptan cu perioada detectată variind între 7,1—6,9 zile; ritmul circavigintan cu perioada de 17—21 zile; ritmul circatrigintan cu perioada de 29—31 zile; ritmul circanual cu perioada variind între 366—460 zile — limitele de variație detectate încadrîndu-se perfect în domeniile frecvențelor respective.

FACTORI ENDOGENI ȘI EXOGENI ÎN RITMICITATEA RENALĂ

Variațiile ritmice în cadrul unui sistem biologic reflectă de obicei numai în parte reacția la o anume „periodicitate" din mediul înconjurător. Adesea, ele sînt corelate cu procese cu periodicități fixate probabil genetic ca: ritmurile electroencefalografice, ritmul cardiac, multe dintre ritmurile circadiene, ori ciclul menstrual. Ritmurile sînt totuși continuu modulate, modificate și reglate ori sincronizate de procesele periodice din mediu. Recunoașterea componentei endogene a unui ritm reclamă persistența ritmicității în condiții de mediu pe cît posibil constante, în afara oricărui sincronizator de mediu cunoscut; în asemenea condiții, perioada ritmului deviază ușor, dar constant, în cea a ciclului din mediu la care este în mod normal sincronizată — acestea sînt ritmurile în curs liber *(free-running)*. Opus ritmurilor endogene, ritmurile exogene vor dispare cînd elementul sincronizator — forța motrice — dispare din mediu.

O idee asupra importanței relative a influențelor endogene și exogene la nivelul diferitelor ritmuri urinare a putut fi realizată prin compararea acestor ritmuri în condițiile modificării factorilor de mediu cunoscuți ca afectînd funcția renală. Studii urmărind efectele modificărilor în dietă și activitate asupra unui grup de ritmuri urinare au precizat stabilitatea ritmului circadian al excreției de potasiu la orare diferite de alimentare și activitate-repaus, valorile de *peak* situîndu-se constant la aceleași momente în diferitele regimuri experimentale. În ceea ce privește ritmul calciului urinar, diferențe considerabile apar la schimbarea dietei și activității. Excreția de calciu prezintă un ritm circadian regulat numai atunci cînd dieta și activitatea sînt controlate, altminteri excreția devine aproape neregulată, regimul normal fiind asociat cu o variație considerabilă privind momentul apariției nivelelor maxime în urină. S-a dovedit experimental că rutina nictemerală modifică componenta endogenă a ritmului circadian al excreției de calciu pe 2 căi: prin alimentație, ducînd la o creștere a valorilor și prin activitate, la scăderea lor. În situația în care acești factori nu acționează controlat, componenta endogenă a ritmului răspunde singură de periodicitatea eliminării calciului.

În gama de ritmuri urinare studiate în experimentele mai sus discutate, potasiul apare ca prezentînd cea mai puternică componentă endogenă, iar calciul cea mai slabă; intermediar acestor 2 limite se situează sodiul și clorul.

În trecerea de la sincronizare la starea de curs liber *(free-running)*, relația de fază ce există între principalul sincronizator extern —

alternanța somn-veghe și ritmicitatea unei variabile biologice, variază de la caz la caz. Wever (27) arată că, în aceste situații, acele variabile influențate în principal de către oscilatorul endogen, important pentru ritmul temperaturii corporale, vor prezenta cel mai mare avans de fază, în timp ce variabilele influențate în principal de orarul somn-veghe sau alți factori externi corelați cu această periodicitate, ca de exemplu orele de masă, vor menține mai mult relația de fază a stării de sincronizare. Analizarea datelor înregistrate la subiecți ținuți în afara timpului astronomic — în izolarea temporală (experiențele lui Aschoff și Wever) au demonstrat că perioada cea mai proeminentă pentru ritmul temperaturii (ritm predominant endogen) a fost de 24,8 ore, iar pentru cel al activității (ritm puternic controlat de factorii externi), de 33,5 ore. Perioadele dominante pentru ritmurile urinare au fost de 24,8 ore în cazul potasiului și de 33,5 ore pentru calciu; pentru volumul urinar ambele perioade apăreau în egală măsură.

Studii efectuate în condițiile zilei artificiale de 21 de ore, la mijlocul verii arctice cu regim de lumină și temperatură comparativ constant, au demonstrat de asemenea că ritmurile circadiene ale excreției de sodiu și clor și cel al volumului urinar depind în egală măsură de factorii endogeni și exogeni, în timp ce ritmurile potasiului și 17-hidroxicorticosteroizilor sînt puternic, totuși nu exclusiv, determinate endogen.

Adaptarea cu viteze diferite a ritmurilor circadiene la condiții de viață și de muncă schimbate este expresia directă a variațiilor existente între diferitele ritmuri privind valoarea relativă a celor 2 componente — endogenă și exogenă — ce caracterizează orice ritm biologic. Un ritm predominant endogen se va adapta întotdeauna mai greu, cel predominant exogen, mai ușor.

Studii utilizînd trecerea reală ori simultană experimental, de la o zonă de timp la alta (zborurile intercontinentale), ori de la o tură de lucru la alta, au urmărit viteza răspunsului de adaptare a unor ritmuri în excreția urinară, stabilind că:

a) Ritmul de excreție a potasiului și 17-hidroxicorticoizilor se adaptează mai greu decît ritmul debitului urinar.

b) Comparativ cu ritmul potasiului, ritmul fosforului urinar se adaptează mai prompt.

c) Ritmurile eliminării urinare de calciu și clor, ca și ritmul catecolaminelor în urină, se adaptează mai rapid decît ritmul 17-hidroxicorticosteroizilor urinari.

d) Ritmurile circadiene ale excreției de sodiu, 17-cetosteroizi și creatinină se adaptează mai rapid la tura de noapte, comparativ cu ritmurile circadiene ale potasiului și 17-hidroxicorticosteroizilor.

Concluzia acestor cîteva experimente devenite clasice este evidentă. În timp ce variația circadiană a unor constituenți urinari (exemplu potasiul ori 17-hidroxicorticosteroizii) este sincronizată în principal de factori endogeni, pentru alți constituenți (de exemplu calciul) sincronizarea este externă, dependentă de factori asociați ritmului somn-veghe.

FACTORI IMPLICAȚI ÎN ORIGINEA RITMURILOR RENALE

Cantitatea de substanță excretată în urină rezultă din echilibrul dintre ceea ce se filtrează la nivelul glomerulilor și ceea ce se reabsoarbe ori se secretă la nivelul tubilor renali. Concentrația filtrată depinde la rîndul său de 2 factori: rata efectivă a filtrării glomerulare și concentrația plasmatică a substanței. Influența unor hormoni asupra rinichiului este de asemenea cunoscută. Toți acești factori: concentrația plasmatică a substanței excretate, rata filtrării glomerulare, funcția tubilor renali și influența hormonilor, pot fi incriminați deci în egală măsură, în sincronizarea ritmurilor renale.

S-a arătat că în condiții constante (veghe activă pe tot parcursul a 24 de ore și rații alimentare identice, distribuite din oră în oră) există o corelație evidentă între ritmicitatea fosforului plasmatic și cea a excreției sale urinare. Care este atunci cauza oscilațiilor plasmatice ale fosfatului? Singura explicație formulată pînă în prezent ar fi nivelul cortizolemiei, cortizolul fiind cunoscut ca scăzînd nivelul fosfatului în plasmă și favorizîndu-i captarea intracelulară, în special la nivelul mușchilor scheletici. Dificultatea de a accepta fără rezerve această legătură constă în aceea că în timp ce ritmul hormonului este cunoscut ca foarte stabil și ca avînd o largă componentă endogenă, ritmul excreției urinare de fosfați este considerat ca făcînd parte dintre ritmurile dependente în principal de factori exogeni. Lipsa de dovezi experimentale ne împiedică a preciza, la ora actuală, care dintre cele 2 corelații se modifică atunci cînd ritmul cortizolului plasmatic și cel al excreției de fosfați sînt disociate — cea dintre cortizol și nivelul fosfatului plasmatic, ori cea dintre nivelul fosfatului plasmatic și cel urinar.

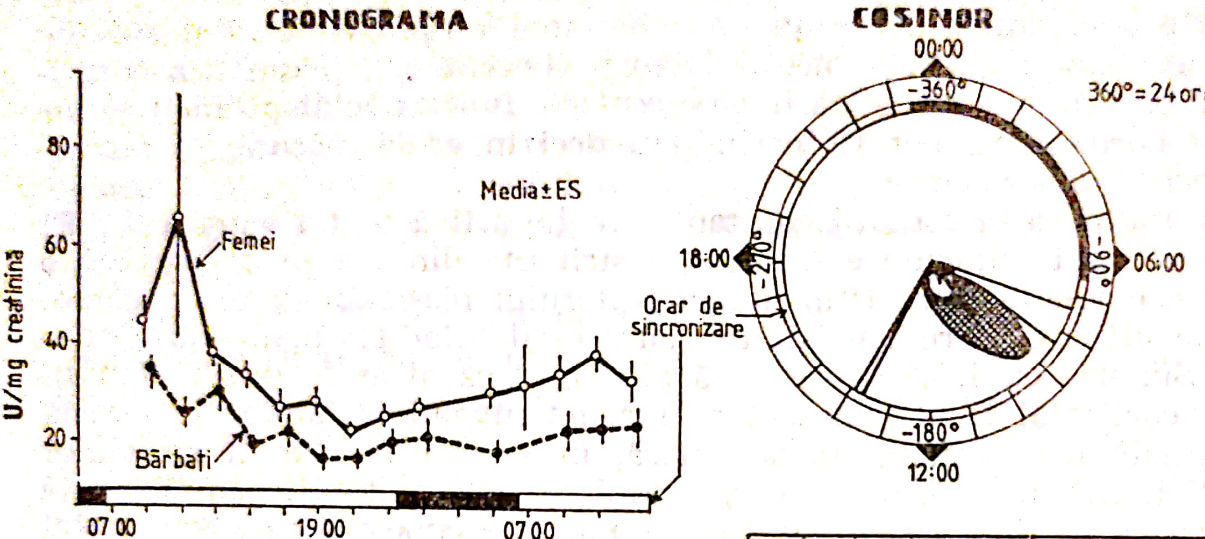
În cazul potasiului, relația circadiană nivel seric—eliminare urinară a fost discutată la punctul 1.

Pentru alte substanțe, însă, corelația concentrație serică—excreție urinară este mult mai puțin clară.

Deși frecvent discutat, nu există totuși o evidență clară asupra rolului determinant al ratei filtrării glomerulare (măsurată prin calcularea clearance-ului insulinei, ori mai comod, dar mai puțin exact, al creatininei) în ritmicitatea excreției renale. Cele mai multe rezultate indică valori mai scăzute ale ratei filtrării în timpul nopții, dar raportul ratelor de excreție maximă/minimă variază larg, în cadrul loturilor studiate și nu în puține lucrări clearance-ul apare mai mare noaptea decît ziua. Paralelismul dintre ritmicitatea ratei filtrării glomerulare și cea a unor constituenți urinari, semnalat în cercetări mai vechi, s-a dovedit a fi mai degrabă o coincidență decît o legătură cauzală și în nici un caz nu apare în toate circumstanțele. În repaus la pat, ritmurile clearance-ului insulinei și cele ale excreției de sodiu, potasiu și clor sînt coincidente, dar în poziție verticală aceste ritmuri scad, scăderea fiind însă tranzitorie și mai puțin marcată, privind durata și dimensiunea, pentru rata filtrării glomerulare și potasiu, decît pentru sodiu și clor.

S-a înregistrat recent (16) un ritm circadian, bine definit prin analiză ritmometrică, cu acrofaza medie la orele 09^{40} (limite de variație 08^{40} și

12^{08}) în oscilațiile activității N-acetil-β-glucozaminidaza urinară (NAG) enzimă lizozomală de origine tubulară (fig. 32.8). Ritmul acestei enzime, dovedită a fi un indicator sensibil al funcției tubului renal, atestă existența unei ritmicități circadiene și la aceste nivele. În terapia cu oncostatice, manipularea farmacologică a ritmului circadian al NAG pare a da rezultate favorabile în reducerea toxicității renale a cis-Diammine-dicloroplatin-ului (18).



		No.	PR	P	Mesor (95% IC)	Amplitudine (95% IC)	Acrofază (95% IC)
Femei	●	19	43	.008	32.19 4.95 59.43	10.57 1.83 20.23	-142 -124 -208
Bărbați	○	15	30	.019	21.40 3.68 39.12	3.82 0.61 7.04	-157 -110 -205

Fig. 32.8. Ritmul circadian al activității NAG urinar. Cronograma (*stînga*), proiecția parametrilor circadieni în coordonate polare și sumarul analizei ritmometrice prin cosinor mediu, pentru validarea statistică a ritmului circadian ca fenomen de grup (*dreapta*) (după Lakatua și colab., 1982) (16).

Progresele realizate în fiziologia renală au evidențiat o multitudine de factori capabili a influența procesele reabsorbției și secreției la nivelul tubilor renali. Rolul pe care acești factori l-ar deține în ritmicitatea circadiană renală este însă total necunoscut.

Debitul urinar este determinat, în mare măsură, de factori exogeni, ingestia de apă modificîndu-se în cursul a 24 de ore. Totuși un ritm circadian al debitului urinar, cu valori mai mici noaptea, a fost înregistrat și în condițiile unui aport constant de apă. Nivelele crescute ale hormonului antidiuretic în cursul nopții ar explica descreșterea nocturnă a debitului urinar. O altă explicație acuză scăderea din timpul nopții a ratei pierderii de electroliți, știind că acea substanță dizolvată ce nu este resorbită va reține apa la nivelul tubului printr-un efect osmotic. Corelația descrisă între rata excreției de cationi (sodiu și potasiu) și debitul urinar, ca și înregistrarea unor ritmuri anormale ale electroliților urinari în enurezisul nocturn la copil, ar argumenta această a doua explicație.

O serie de hormoni sînt cunoscuți ca afectînd funcția tubilor renali și participînd la reglarea homeostaziei renale.

Nivelele hormonului antidiuretic retrohipofizar (ADH) sînt determinate în principal de factori exogeni ce modifică presiunea osmotică a plasmei. În plus, în absența unor modificări de presiune osmotică, poziția orizontală scade nivelele ADH, iar cea verticală le crește, prin acțiuni reflexe la nivelul receptorilor specifici din ariile baroreceptoare situate în atrii, arcul aortei și sinusul carotidian. Există totuși și o componentă endogenă în oscilațiile circadiene ale ADH. Un ritm al ADH, cu valori maxime în cursul nopții (orele 00—04), a putut fi înregistrat la subiecți în repaus la pat și la care controlul probelor de sînge nu a indicat variații semnificative ale hematocritului și presiunii osmotice a plasmei în decursul a 24 de ore.

Cauza creșterii ADH în timpul nopții nu este lămurită. Scăderea presiunii sîngelui și a volumului plasmatic în timpul nopții ar constitui o explicație. Pe de altă parte, se știe că majoritatea hormonilor hipofizari prezintă nivelele maxime în timpul somnului; totuși în cazul ADH nu s-a putut stabili nici o legătură între secreția sa pulsatilă și vreunul dintre stadiile somnului.

Cum s-a menționat mai sus, valorile crescute ale ADH din timpul nopții ar putea totuși explica descreșterea nocturnă a debitului urinar.

Aldosteronul, hormon mineralocorticoid, este discutat ca mediind ritmul excreției de sodiu. O legătură directă este însă, mai greu de acceptat atît timp cît acrofaza componentei endogene a ritmului aldosteronului plasmatic (ora 08) este în antifază cu aceea care ar putea justifica rolul acestui hormon de reținere a sării în medierea ritmului circadian al excreției de sodiu.

Sincronizarea oscilațiilor circadiene ale aldosteronului a fost legată de ritmicitatea sistemului renină-angiotensină (valorile maxime ale reninei plasmatice apar dimineața la deșteptare sau chiar ceva mai devreme), dar și de ritmicitatea ACTH-ului ce ar modula producerea și eliberarea aldosteronului de către cortexul suprarenalei, în același mod în care o face și pentru cortizol, ale cărui nivele maxime apar tot la ora deșteptării. S-a formulat opinia că, în mod normal, balanța individuală a sodiului este cea care determină intrarea în acțiune, cu precădere, a unui hormon sau a celuilalt. Astfel cînd nivelul sodiului este scăzut (și nivelul plasmatic al reninei este crescut), aldosteronul este mai puternic influențat de către ritmicitatea sistemului renină-angiotensină; în schimb cînd nivelul sodiului crește, ritmicitatea ACTH-ului devine determinantul principal.

Dispariția sub β-blocante a ritmurilor circadiene ale reninei și aldosteronului plasmatic pledează pentru existența în plus a unui control exercitat de sistemul β-adrenergic asupra structurii temporale a sistemului renină-angiotensină-aldosteron și implicațiilor sale în eliminarea ritmică de sodiu.

Ritmicitatea circadiană a parathormonului (PTH) este descrisă ca prezentînd nivelele maxime în jurul miezului nopții, urmate de o scădere nocturnă și creșterea progresivă a valorilor în timpul zilei.

Faptul că ritmul circadian al calciului plasmatic este inversul ritmului circadian al PTH și că injectarea de calciu a împiedicat creșterea hormonului seara au sugerat că ritmul parathormonului poate fi responsabil de oscilațiile ritmice ale calciului plasmatic. Totuși o corelație directă între fazele ritmurilor calciului plasmatic și cel urinar nu a putut fi stabilită și nici între ritmicitatea parathormonului și cea a excreției de calciu via efect hormonal asupra nefronului.

Măsura în care efectul fosfaturic al parathoromonului ar juca un rol în ritmicitatea eliminării urinare a fosfatului este complet necunoscută, dar merită totuși să amintim că *peak*-ul ritmului circadian al excreției de fosfat în jurul miezului nopții, corespunde valorilor maxime în concentrația PTH în plasmă.

RITMICITATEA FENOMENULUI DE RESPINGERE A GREFEI RENALE

Poate cea mai spectaculoasă contribuție pe care cronobiologia a adus-o fiziologiei renale este semnalarea unor periodicități bine definite în apariția fenomenului de respingere a transplantului de rinichi.

În proporție de peste 77% rejecția apare în intervalul 23,00—11,00. Studii statistice folosind ritmometria prin analiza cosinor au demonstrat o ritmicitate circadiană în apariția fenomenului de respingere a transplantului renal cu momentul de maxim (acrofaza) la orele 05^{17}, fapt ce ar corespunde unor nivele crescute ale reacțiilor imunologice (de obicei mai puternice spre sfîrșitul nopții, și probabil imunosupresiei minime cu agenții terapeutici (în cursul nopții nivelele plasmatice ale medicației imunosupresive fiind minime) (14).

Demonstrat în variațiile fiziologice ale excreției urinare a unor electroliți, așa cum s-a arătat deja în patologia unor boli cardiovasculare ori respiratorii, ritmul circaseptan a fost recent descris și în respingerea transplantului renal. Aceasta apare mai frecvent în zile multiplu de 7, așa cum au demonstrat-o studii la care au cooperat clinici medicale din Statele Unite (4, 17), Franța (15) și Italia (5) (fig. 32.9). Administrarea de corticoizi și globulină sistemică antilimfocitară la unii dintre acești pacienți

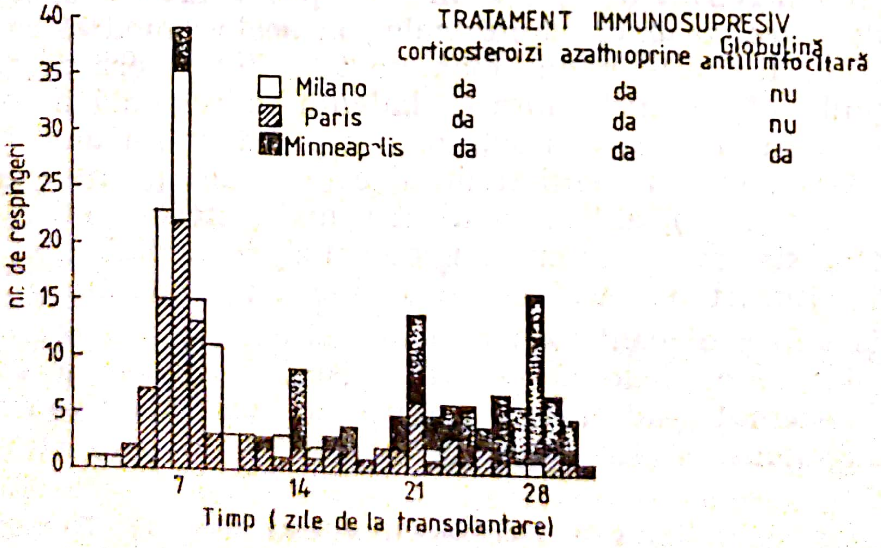


Fig. 32.9. Ritmicitatea circaseptană în incidența respingerii transplantului de rinichi [după de Vecchi și colab., 1981 (5); Kreis și colab., 1978 (15); Levi și Halberg, 1982 (17)].

nu a modificat periodicitatea circaseptană a incidenței resecției. S-a realizat numai o întîrziere a episodului, ce a apărut tot în zile multiplu de 7. Aceste date sugerează o periodicitate circaseptană în reacția organismului față de grefă, legată de ziua cînd s-a efectuat transplantul, și în nici un caz de săptămîna socială de 7 zile, considerată de unii autori ca sincronizator al unor ritmuri circaseptane în plasmă și urină. Soarta unei alogrefe s-ar părea, deci că depinde, într-o anumită măsură, atît de momentul circadian, cît și de cel circaseptan al transplantării.

Interesant de menționat că ritmurile circadiene în excreția de electroliți persistă după transplantul renal, așa cum s-a dovedit prin investigarea unui purtător de transplant și a donorului său ca martor, la 4 și 14 luni după transplantare și s-a verificat experimental pe șobolani cu grefă renală.

PATOLOGIA DE RITM ÎN EXCREȚIA DE ELECTROLIȚI

Unele stări patologice modifică ritmurile excreției urinare. Patologia de ritm poate fi utilizată cu succes ca metodă diagnostică (modificările de pattern circadian precedînd uneori semnele clinice ale bolii), ori pentru orientarea terapiei în scopul reconstituirii farmacologice, după modelul fiziologic, a ritmurilor alterate.

În boala hipertensivă netratată, o patologie de ritm renal apare încă în primele stadii — ritmurile circadiene ale excreției de sodiu și magneziu sînt abolite în conjunctura în care ritmurile circadiene ale potasiului, calciului, fosfatului și ritmul circadian al volumului urinar apar încă nealterate. Restabilirea celor 2 ritmuri în stadiul II al bolii este tranzitorie și, la fel cu celelalte ritmuri ale excreției de electroliți, ele prezintă în acest stadiu pattern-uri diferite de cele ale normotensivilor. În stadiul III, ritmicitatea excreției renale de electroliți dispare complet (2). Această evoluție a ritmicității circadiene a electroliților în boala hipertensivă indică necesitatea corectării, prin medicație și dietă, a perturbărilor de pattern circadian apărute înaintea dispariției complete a ritmicității circadiene a electroliților urinari în stadiul avansat al bolii hipertensive, cînd oricum terapia rămîne de mic ajutor.

Dispariția ritmicității circadiene a excreției urinare de electroliți a fost raportată și în boala hipertensivă tratată prelungit cu diuretice, administrarea prelungită a medicației fiind suspectată a produce tulburări renale răspunzătoare de supresia ritmului circadian în excreția de electroliți (22). În utilizarea hidroclorotiazidei scăderea nedorită a potasiului plasmatic apare mai frecvent cînd medicația se administrează după-amiază, în timp ce raportul efect terapeutic / efect toxic este frecvent mai crescut cînd terapia se aplică dimineața (19). Studii de cronofarmacologie pentru găsirea momentului optim de administrare a medicației cu acțiune asupra funcției renale apar necesare pentru optimizarea raportului terapie / toxicitate.

Modificări severe ale ritmurilor circadiene ale excreției de sodiu și magneziu, manifestate prin inversarea fazei (apariția de maxime nocturne) paralel cu ritmicitatea nemodificată a ratei filtrării glomerulare, a fluxului renal plasmatic și a excreției de potasiu, clor și fosfat, au fost semnalate în insuficiența cardiacă, iar inversarea fazei ritmului circadian al ratei filtrării glomerulare (apariția maximelor nocturne), în insuficiența cardiacă edematoasă.

În boala Addison, cronoterapia cu cortizon — doze egale administrate la orele 06 și 11 — a permis reconstituirea farmacologică a ritmurilor circadiene ale electroliților, abolite în această boală, noile pattern-uri, pur artificiale, fiind apropiate de ciclurile fiziologice.

Predispoziția la formarea de calculi renali apare asociată alterării ritmului în metabolismul calcic și oxalic — pierderea ritmului în frecvența circadiană și apariția unei ritmicități în alt domeniu de frecvență, ritmul ultradian cu perioada de 8 ore. Conform acestor observații riscul formării cristalelor de oxalat de calciu, ar fi mai mare în jurul orelor 02, 10 și 18 (25).

După cum s-a văzut în cursul acestui capitol cronofiziologia renală prezintă încă multe necunoscute, în special în încercările de descifrare a mecanismelor ce antrenează ritmicitatea la acest nivel. Domeniu în plină dezvoltare, încercînd a depăși stadiul descriptiv al înregistrării oscilațiilor ritmice, cronobiologia renală încearcă să aducă contribuții în probleme majore, ca cea a transplantului renal, ori depistarea și cercetarea prin cronoterapie a alterărilor de structură temporală în stările patologice. Cronobiologia transplantului de organ oferă de pe acum un cîmp larg de cercetare pentru sporirea eficacității terapiei prin considerarea structurii temporale a organismului, a ritmurilor sale de rezistență-susceptibilitate, așa cum s-a realizat deja în oncologie, prin cronoterapia cu chimiostatice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVA

1. ASCHOFF J., DAAN S., GROOS G. A. (Eds.) — Vertebrate circadian systems — Structure and physiology, Springer Verlag, Berlin, Haidelberg, New York, 1982, 363.
2. ASLANIAN N. L., ASSATRIAN D. G., BAGDASSARIAN R. A., KURGINIAN A. G., SHUKHIAN V. M. — Circadian rhythms of electrolyte excretion in hypertensive patients and healthy subjects, *Chronobiologia*, 1978, 5, 251—263.
3. BARTTER F. C., CHAN C. M., SIMPSON H. W. — Chronobiological aspects of plasma renin activity, plasma aldosterone and urinary electrolytes, în: Endocrine Rhythms, D. T. Krieger (Ed.), Raven Press, New York, 1979, 225—245.
4. BESARAB A., IHLE B. U. — Allograft function, circaseptan rejection rhythms and proteinuria in human transplantation, *Kidney Int.*, 1979, 16, 940.
5. DE VECCHI A., HALBERG F., SOTHERN R. B., CANTALUPPI A. FONTIACELLI C. — Circaseptan rhytmic aspects of rejection in treated patients with kidney transplant. În: Chronopharmacology and chronotherapeutics, C. A. Walker, G M. Winget, K. F. A. Soliman (Eds.), Florida A&M University Foundation, Tallahassee, 1981, 339—354.
6. ELOMAA I., KARONEN S. L., KAIRENTO A. L., PELKONEN R. — Seasonal variation of urinary calcium and oxalate excretion, serum 25 (OH) D_3 and albumin level in relation to renal stone formation, *Scand. J. Urol., Nephrol.*, 1982, 16, 155—161.

7. HALBERG F., ENGELI M., HAMBURGER C., HILLMAN D. — Spectral resolution of low-frequency, small amplitude rhythms in excreted ketosteroids; probable androgen- induced circaseptan desynchronization, *Acta Endocr.*, 1965, suppl. 103, 1—54.
8. HALBERG F., LAGOGUEY M., REINBERG A. — Human circannual rhythms over a broad spectrum of physiological processes, *Inter. J. Chronobiology*, 1983, 8, 225—268.
9. HAUS E., CORNELISSEN G., HALBERG F. — Introduction to chronobiology. În: Chronobiology — Principles and applications to shifts in schedules, L. E. Scheving and F. Halberg (Eds.), Sigthoff and Noordhoff, Alphen aan den Rijn, Netherlands, Rockville, Md., U.S.A., 1980, 1—32.
10. HAUS E., HALBERG F., Endocrine Rhythms. In: Chronobiology — Principles and applications to shifts in schedules, L. E. Scheving and F. Halberg (Eds.), Sijthoff and Noordhoff, Alphen aan den Rijn, Netherlands, Rockville, Md., USA, 1980, 137—188.
11. HILFENHAUS M., HERTING T. — The circadian rhythm of renal excretion in the rat; Relationship between electrolyte and corticosteroid excretion, *Contr. Nephrol.*, 1980, 19, 56—62
12. JUUTI M., HEINONEN O. P., ALHAVA E. M. — Seasonal variation in urinary excretion of calcium, oxalate, magnesium and phosphate on free and standard mineral diet in men with urolithiasis, *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 1981, 15, 137—141.
13. KANABROCKI S. L., BREWER R. L., SCHEWING L. E., PAULY J. E. — Circadian fluctuations in urinary excretion of calcium and magnesium and in serum calcium in presumably healthy young soldiers: effect of meal timing in the serum calcium rhythm. În: Proc. XII Int. Conf. of the Int. Soc. for Chronobiology, Washington, 1975, Il Ponte, Milano, 1977, 29—38.
14. KNAPP M. S., POWNALL R., COVE-SMITH J. R. — Circadian variations in cell-mediated immunity and in the timing of human allograft rejection. In: Chronopharmacology and Chronotherapeutics, C. A. Walker, G. M. Winget, K. F. A. Soliman (Eds.), Florida A&M University Foundation, Tallahassee, 1981, 329—338.
15. KREIS M., LACOMBE M., NOEL L. H., DESCAMPS J. M., CHAILLEY J., CRESNIER J. — Kidney-graft rejection: has the need for steroids to be reevaluated? *Lancet*, 1978, II, 1169.
16. LAKATUA D. J., BLOMQUIST C. H., HAUS E., SACKETT-LUNDEEN L., BERG H., SWOYER J. — Circadian rhythm in urinary N-Acetyl-β-Glucosaminidase (NAG) of clinically heatlhy subjects, *Am J. Clin. Fath.*, 1982, 78, 69—77.
17. LEVI F., HALBERG F. — Circaseptan (about 7-day) bioperiodicity-spontaneous and reactive — and the search for pacemakers *La Ricera*, 1982, 12, 323—370.
18. LEVI F., HRUSHESKY W. J. M., BLOMQUIST C. H., LAKATUA D. J., HAUS E., HALBERG F., KENNEDY B. J. — Reduction of cis-Diamminedichloroplatinum nephrotoxicity in rats by optimal circadian drug timing, *Cancer Res.*, 1982, 42, 950—955.
19. MILLS J. M., WATERHOUSE J. M., MINORS D. S., DZIEWANOWSKA Z. E. — A chronopharmacological study on hydrochlorthiazide, *Int. J. Chronobiol.*, 1976, 4, 267—294.
20. MINORS D. S., MILLS J. N., WATERHOUSE J. M. — The circadian variations of the rates of excretion of urinary electrolytes and of deep body temperature, *Int. J. Chronobiol.*, 1976, 4, 1—28.
21. MOORE-EDE M. C., BRENNAN M. F., BALL M. R. — Circadian variation of intercompartimental potassium fluxes in man, *J. Appl. Physiol.*, 1975, 38, 163—170.
22. NATALI G., ACITELLI P., CICOGNA S., DI LAURO G., DI PIETRO M., RUGGIERI M., SILLERKUHL G., SPACCA G., TROTTA A. — Electrolyte urinary excretion in hypertensive conditions, *Chronobiologia*, 1982, 9, 257—265.
23. SCHEVING L. E., HALBERG F., KANABROCKI E. L. — Circadian rhythmometry on 42 variables of thirteen presumably healthy young men. În: Proc. XII Int. Conf. of the Int. Soc. for Chronobiology, Washington, 1975, Il Ponte, Milano, 1977, 47—71.

24. SOTHERN R. B., SIMPSON H., LEACH C., NELSON W. L., HALBERG F. — Individually assessable human circadian, circaseptan and circanual urinary rhythms (with temporal compacting and aditing procedures). In: Proc. XIII Int. Conf., of the Int. Soc. for Chronobiology, Pavia, 1977, F. Halberg, L. E. Scheving, E. W. Powell, D. K. Hayes (Eds.), Il Ponte, Milano, 1981, 363—371.
25. TOUITOU Y., TOUITOU C., CHARRANSOL G., REINBERG A., THOMAS J., BOGDAN A., BARTHELEMY C., DESGREAZ P. — Alterations in circadian Rhythmicity in calcium oxalate renal stone formers, *Int. J. Chronobiol.*, 1983, 8, 175—192.
26. VIDRIO E. A., VNAYERSBACH H., SCHEVING L. E., PAULY J. E. (Eds.) — Biological rhythms in structure and function, Alan R. Liss, Inc. New York, 1981, 244.
27. WEVER R. A. — The circadian system of man. Results of experiments under temporal isolation, Springer Verlag, Berlin, 1979.